Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Freie Fettsäuren, Acetacetat und Hydroxybutyrat im akuten Belastungsversuch durch gleichzeitige intravenöse Verabreichung von Glukagon mit Insulin und Glukagon mit Glibornurid (RO 6-4563) beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

John Oen Kiem Oei
aus Sibolga (Indonesien)

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0065

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Freie Fettsäuren, Acetacetat und Hydroxybutyrat im akuten Belastungsversuch durch gleichzeitige intravenöse Verabreichung von Glukagon mit Insulin und Glukagon mit Glibornurid (RO 6-4563) beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

John Oen Kiem Oei
aus Sibolga (Indonesien)

1980

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. R.-M. Schmülling
	(Professor Dr. M. Eggstein)
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. B. Domres

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

Für meine Mutter

Herrn Professor Dr. med. M. Eggstein danke ich für die Themastellung, die Anleitung und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, sowie für die Bereitstellung der notwendigen Arbeitsräume in den Laboratorien der Medizinischen Univ.-Klinik Tübingen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R.-M. Schmülling für die technische Beratung, die Berechnungen und die freundliche Durchsicht dieser Arbeit.

Den Assistentinnen des Labors 10, besonders Frau Thoma und Frau Hardin, danke ich für die Hilfe bei den klinisch-chemischen Untersuchungsmethoden.

ABKÜRZUNGEN

Ac	Acetacetat
Acetyl-Co-A	Acetyl-Coenzym-A
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	cycl. Adenosin-3':5'-monophosphat
FFS	Freie Fettsäuren
FG	Freies Glycerin
G	Glukagon
HB	D-(-)-3-Hydroxybutyrat
HBDH	Hydroxybutyratdehydrogenase
I	Insulin
IE	Internat. Einheit
M	Mittelwert; $\bar{x}$
$NAD^{(+)}$	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (oxydiert)
$NADH+H^{(+)}$	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (reduziert)
SD	Standardabweichung; s
SEM	Standardabweichung des Mittelwerts; $s_{\bar{x}}$
SH	Sulfonylharnstoffe
STH	Somatotropin, Wachstumshormon
TG	Triglyceride
VLDL	Very Low Density Lipoproteine
µE = µU	Mikro-Einheiten

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	PHYSIOLOGISCH-CHEMISCHE VORBEMERKUNGEN	3
	1. Kohlenhydratstoffwechsel	3
	2. Fettstoffwechsel	7
	3. Intermediärstoffwechsel	13
	4. Hormonelle Steuerung	14
	4.1 Insulin	14
	4.2. Glukagon	22
	4.3 Nebennierenhormone	27
III.	ORALE DIABETIKA	29
IV.	FRAGESTELLUNG	37
V.	METHODIK	38
VI.	ERGEBNISSE	43
VII.	DISKUSSION	46
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	52
IX.	TABELLEN	54
X.	ABBILDUNGEN	70
XI.	LITERATURVERZEICHNIS	78

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1921 wurde Insulin von dem Chirurgen F. G. BANTING und dem Studenten der Physiologie und Biochemie C. H. BEST im Physiologischen Institut von Prof. J. J. R. MACLEOD in Toronto aus Hundepankreas extrahiert. Leonard Thompson wurde im Januar 1922 als erster Patient mit Insulin behandelt.(HOLSCHER, H. und KENDE, R., 19 , 74).

Die Kenntnis von oralen Antidiabetika reicht bis in die Zeit vor der Entdeckung des Insulins zurück. Im Jahre 1918 stellte WATANABE (165) fest, daß Guanidine bei Kaninchen den Blutzucker senken. Danach versuchte man oral wirksame Substanzen in die Diabetestherapie einzuführen. Durch systematische Abwandlung des Guanidinmoleküls versuchten FRANK und Mitarb. 1926 (51) Derivate zu entwickeln, die sich als weniger toxisch und zugleich stärker blutzuckersenkend als das Guanidin selbst erwiesen.

Synthalin A (NH_2 - CNH - NH - $(CH_2)_{10}$ - NH - CNH - NH_2) und Synthalin B (NH_2 - CNH - NH - $(CH_2)_{12}$ - NH - CNH - NH_2), die ersten synthetischen Präparate der Gruppe Diguanide, wurden wegen den beobachteten leber- und nierenschädigenden Wirkungen wieder verlassen (KRALL, L.P., 1968, 85, MEHNERT, H., 1961, 105).

RUIZ und Mitarb. (1930, 133) entdeckten im Tierexperiment eine Blutzuckersenkung nach der Gabe

eines Sulfonamids, die jedoch so gering war, daß ihr nur wenig Beachtung geschenkt wurde. Systematische Untersuchungen wurden erst durchgeführt, als JANBON und Mitarb. 1942 (76) bei der Behandlung von Typhuskranken mit dem von VONKENNEL und KIMMIG 1941 (163) synthetisierten und erprobten Sulfonamid IPDT über Blutzuckersenkungen mit ausgeprägter klinischer Symptomatik berichteten.

Ein von ACHELIS und HARDEBECK 1955 (1) synthetisierter Sulfanilyl-Butylharnstoff, der zu Hypoglykämien führte, wurde 1955 als BZ 55 (Carbutamid) in die Therapie eingeführt.

Tolbutamid, eine andere Substanz dieser Stoffgruppe, die im Gegensatz zu Carbutamid im Benzolring in p-Position keine Aminogruppe, sondern eine Methylgruppe hat (daher kein Sulfanilamid ist), folgte bald (TAUSK, M., 1973, 158).

Seitdem wurden neue Sulfonamid- und Guanid-Präparate hergestellt, die eine Behandlung vieler Diabetiker mit oral zu verabreichenden Tabletten ermöglichte.

II. PHYSIOLOGISCH-CHEMISCHE VORBEMERKUNGEN

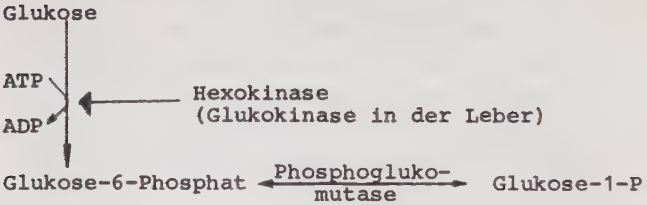
1. Kohlenhydratstoffwechsel

1.1 Etwa einen Anteil von 40 % der Kalorien der zugeführten Nahrung bilden die Kohlenhydrate vorwiegend pflanzlichen Ursprungs, die als Polysaccharide (Glykogen und Stärke), Disaccharide (Saccharose, Lactose, Maltose) und zum geringen Teil als Monosaccharide (Glukose, Fruktose und Galaktose) vorliegen.
Die Polysaccharide und Disaccharide werden bei der Verdauung zu Glukose oder Fruktose hydrolysiert und so in den Stoffwechsel eingeschleust. Sie werden als Monosaccharide über das Pfortadersystem der Leber zugeführt. Der Glukosespiegel im Pfortadersystem kann nach kohlehydratreicher Nahrung bis auf 400 mg/dl, in den Venen der Körperperipherie beim Gesunden mit nicht eingeschränkter Kohlehydrattoleranz bis auf 120 mg/dl ansteigen. Im Hunger geht der Glukosegehalt im Venenblut zurück, doch unterschreitet er in der Regel nicht 60 mg/dl (PETRIDES und Mitarb. 1971, 120).

Die Regulierung des Blutzuckerspiegels zwischen den oben angegebenen Grenzen wird durch hormonelle Kontrolle von Insulin, Glukagon, Katecholaminen, Glucocorticoiden, Wachstumshormon und Somatostatin in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr und körperlicher Tätigkeit aufrecht erhalten (BOCK, H.E., 1972, 19, LEVINE, R., 1976, 92).

1.2 Stoffwechselwege der Glukose

In der Nahrung aufgenommene Glukose gelangt über die Pfortader zur Leber und insulinunabhängig durch die Leberzellmembran in die Leberzelle hinein. Hier wird die Glukose über Glukokinase zum stoffwechselaktiven Glukose-6-Phosphat phosphoryliert (Abb. 1).



Die weitere Metabolisierung der Glukose geht auf verschiedenen Wegen:

a) Die direkte Glukoseoxydation über den Pentosephosphatzyklus (Warburg - Dickens - Horecker - Abbauweg).

b) Glykolyse nach dem Embden - Meyerhof - Parnaß - Abbauweg.

Während der anaeroben Glykolyse wird Glukose-6-Phosphat enzym- oder cofaktorabhängig in Laktat überführt. Es gilt die Summengleichung: Glukose + 2 ADP + 2 P $\longrightarrow$ 2 Laktat + 2 ATP + 2 H_2O (KARLSON, P., 1970, 80, MEHNERT, H. und SCHÖFFLING, K., 1974, 107). Unter aeroben

Bedingungen entstehen Pyruvat und NADH nach folgender Summengleichung:

Glukose + 2 ADP + 2 P + NAD ⟶ 2 Pyruvat + 2 ATP + 2 H_2O + 2 NADH

c) Die Glykogensynthese vollzieht sich über Uridindiphosphatglukose ("aktive Glukose") (GINSBURG, V., 1964, 59), die durch Insulin aktiviert wird (BISHOP, J.S. und LARNER, J., 1967, 16, VILLAR-PALASI, C. und LARNER, J., 1961, 162 und UNGER, R.H., 1971, 160).

Glykogen wird als Reservestoff in der Leber, im Muskel und in vielen anderen Zellen gespeichert. Leberglykogen hat ein Molekulargewicht von 16 000 000 und Muskelglykogen von etwa 1 000 000 Dalton. Leberglykogen kann durch Glykogenolyse als Glukose wieder die Leberzelle verlassen und den peripheren Geweben als Energieträger zur Verfügung gestellt werden. Muskelglykogen steht als Energiespeicher nur der Muskelzelle selbst zur Verfügung. Nach Glykogenolyse wird die Glukose im Stoffwechsel der Muskelzelle verbraucht und kann nicht die Zelle verlassen, um anderen Geweben als Energielieferant zu dienen. Die Glykogenmoleküle haben die Form eines flachen Elipsoids, sie sind wasserlöslich. Unlösliche Glykogene sind noch höher molekular und werden an Proteine gebunden. Im Hungerzustand wird die Glykogenolyse in der Leber durch Kateocholamine,

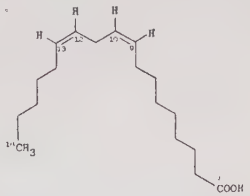
Glukagon und Wachstumshormon stimuliert (BÜHLMANN, A.A. und FROESCH, E.R., 1970, 24). Wegen des Fehlens der Glukose-6-Phosphatase in den Muskelzellen kann die Glukose nicht ins Blut abgegeben werden (WEBER, G. und CANTERO, A., 1955, 166), sondern wird im Rahmen der Glykolyse zu Pyruvat und Laktat. Dieses Substratpaar Pyruvat und Laktat ist frei diffusibel durch alle Zellmembranen und gibt einen Hinweis auf die Aktivität der Glykolyse.

Der Quotient Laktat/Pyruvat bzw. das Redoxpotential dieses Substratpaares spiegelt unter bestimmten Voraussetzungen das Ausmaß der Glykolyse in der Bilanz aller Körpergewebe wider (GARBER, A.J. und Mitarb., 1974, 53). Eine negative Redoxpotentialdifferenz entsprechend einer Vergrößerung des Quotienten Laktat/Pyruvat gegenüber dem Ausgangswert deutet auf eine verstärkte Glykolyse hin. Eine positive Redoxpotentialdifferenz entsprechend einer Verkleinerung des Quotienten wird als verminderte Glykolyse bei gleichzeitiger Bevorzugung der oxydativen Phosphorylierung in der Atmungskette gedeutet (BÜCHER, Th. und KLINGENBERG, M., 1958, 25, GUDBJARNASON, S. und BING, R., 1962, 64, HOHORST, H.J. und Mitarb.,1959, 73, HEPP, K.D. und Mitarb., 1973, 69).

2. Fettstoffwechsel

Die Lipide, fast ausnahmslos unlöslich in Wasser, daher im Serum als Lipoproteinkomplexe transportiert, dagegen löslich in organischen Lösungsmitteln, stellen eine wesentliche Energiequelle dar, die im einzelnen folgende Substanzen umfassen (BOCK, H.E., 1972, 19):

A) Freie Fettsäuren mit 10 bis 24 C-Atomen, z.B. die Linolsäure mit 18 C-Atomen und der Summenformel C_{18}-H_{32}-O_2



Freie Fettsäuren haben mit einer Halbwertzeit im Blut von 2 bis 3 Minuten den größten Umsatz aller Fettfraktionen mit etwa 160 g/Tag (MEHNERT, H. und SCHÖFFLING, K., 1974, 107).

Im Nüchternzustand ist die Höhe des Spiegels freier Fettsäuren im Serum eine Funktion der Lipolyse der Fettgewebstriglyceride (DOLE, V.P., 1956, 33, EGGSTEIN, M., 1963, 36, EGGSTEIN, M. und KREUTZ, F.H., 1961, 38, WELGE, G., 1963, 170). Eine Wiederveresterung der freien Fettsäuren in den Fettzellen ist im Nüchternzustand wegen des Mangels an Glycerophosphat in den Fettzellen, das nur

aus der Glykolyse stammen kann, wegen des Mangels an Glycerokinase stark vermindert. Somit werden die anfallenden freien Fettsäuren aus den Fettzellen abgegeben und genau wie das freie Glycerin, das ebenso infolge des Mangels an Glycerokinase in den Fettzellen nicht phosphoryliert und damit wiederverestert werden kann, an das Blut abgegeben. Es entsteht somit ein lipolyseproportionaler Strom freier Fettsäuren und freien Glycerins von den peripheren Fettgeweben zur Leber.

Nach Aufnahme in die Leberzellen werden die freien Fettsäuren sofort auf folgenden Stoffwechselwegen weiter verarbeitet:

- Beta-Oxydation zu Acetyl-Co-A und CO_2.
- Oxydation über die Bildung von Acetonkörpern in der Leber zur Coenzym-A-Rückgewinnung.
- Veresterung zu Triglyceriden und Inkorporation in Lipoproteine, im wesentlichen VLDL und Rücktransport in die Fettdepots der Peripherie.
- Bildung von Cholesterinestern und von Phosphatiden als Strukturelementen von Lipoproteinen und von biologischen Membranen.

Im Insulinmangel oder im Hungerzustand kann die gesteigerte periphere Lipolyse und in deren Gefolge die Erhöhung der freien Fettsäurespiegel im Blut zu einem so großen Fettsäureangebot an die Leber führen, daß die zunehmende Konzentration von Acetyl-Co-A in den Leberzellen sogar die Kapazität des Citratzyklus überschreitet. In extremen Fällen entsteht zusätzlich eine Hemmung des Citratzyklus mit Umleitung des Stoffwechsels über den Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Co-A-Zyklus zur Bildung von Acetacetat und Hydroxybutyrat (OWEN, O.E. und Mitarb., 1969, 119).

B) Ketonkörper

Aus zwei Molekülen Acetyl-Co-A wird Acetacetyl-Co-A gebildet, das auf zwei Wegen freies Acetacetat bilden kann (KARLSON, P., 1970, 80).

1. In der Niere und im Muskel durch Transacylierung mit Succinat:
   Acetacetyl Co-A + Succinat =
   Succinyl Co-A + Acetacetat.

2. In der Leber über den Hydroxymethylglutaryl Co-A-Zyklus (GREY, N.J. und Mitarb., 1975, 63).

Aus 2,9 g Fettsäuren, die beim hungernden Menschen pro Stunde von der Leber aus dem

Blut extrahiert werden, können 2,4 g Ketonkörper pro Stunde produziert werden (HEPP, K.D., 1974, 68).

Freies Acetacetat kann als Beta-Ketosäure spontan zum Aceton decarboxylieren oder es wird durch die $NAD^{(+)}$-abhängige 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu 3-Hydroxybutyrat reduziert, wobei ein Gleichgewicht besteht.

D-(-)-3-Hydroxybutyrat + $NAD^{(+)}$ $\underline{\underline{\text{3HBDH}}}$
Acetacetat + NADH + $H^{(+)}$
3-Hydroxybutyrat ist im Blut und in enteiweißten Serumproben stabil.

Eine Vermehrung der Ketonkörper und freien Fettsäuren führt im Muskel zur Verminderung der Glukose-Utilisation (KREBS, H.A. und Mitarb., 1961, 87, KREBS, H.A., 1961, 86, FELTS, P.O. und Mitarb., 1964, 48, NEPTUNE, E.M. und Mitarb., 1961, 115). Unter Grundumsatzbedingungen sind Acetacetat und Hydroxybutyrat wichtige Energielieferanten, die beim längeren Hungerzustand einen Großteil der Energieversorgung des Körpers übernehmen.

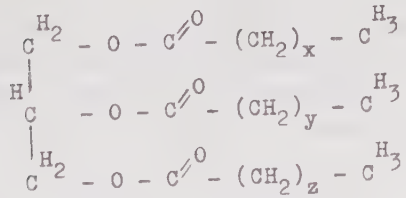
Darüber hinaus ist Acetacetat ein Stoffwechselprodukt des Abbaus der ketoplastischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin, Leucin und in geringerem Maße auch Isoleucin (KARLSON, P., 1970, 80).

Auch bei ausgeglichener Stoffwechsellage werden laufend, wenn auch in geringerem Maße, Ketonkörper gebildet. Im Nüchternblut findet man einen Normalbereich von 18-78 µmol/l für Acetacetat und 58-170 µmol/l für 3-Hydroxybutyrat (EGGSTEIN, M., 1970, 39).

Ein vergrößerter Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat bedeutet eine Verminderung der oxydativen Phosphorylierung durch die Atmungskette, ein verkleinerter Quotient bedeutet eine vermehrte Aktivität der Atmungskette (LEHNINGER, A.L. und Mitarb., 1960, 91, KLINGENBERG, M. und v.HÄFEN, H., 1963, 84).

C) Triglyceride

Triglyceride sind ihrer chemischen Natur nach Ester. Als Säuren enthalten sie unverzweigte Monocarbonsäuren, die Fettsäuren. Die Alkoholkomponente ist Glycerin.



Wegen ihrer Unlöslichkeit im Wasser werden die Triglyceride als Lipoproteine im Serum transportiert. Chylomikronen, die nach fettreichen Mahlzeiten im Serum auftreten, enthalten 85-95 % Triglyceride, 6 % Cholesterin und 4 % Phospholipide. Die Hydrolyse der Chylomikronen steht unter dem Einfluß einer hormongesteuerten (Katecholamine, STH, ACTH, Glucocorticoide und Glukagon) Lipase (ROBINSON, D.S., 1965, 128).

Die Very Low Density Lipoproteine (endogene Triglyceride) werden in der Leber aus den freien Fettsäuren, den Kohlehydraten und Proteinen neu synthetisiert. Unter speziellen Bedingungen kann diese endogene Triglyceridproduktion durch Insulin gesteigert werden.

Beta-Lipoproteine oder Low Density Lipoproteine enthalten 20 % Protein, 45 % Cholesterin, 23 % Phospholipide und 10 % Triglyceride.

Die High Density Lipoproteine oder Alpha-Lipoproteine spielen in der Pathophysiologie des Lipoproteinstoffwechsels eine Rolle als Schutzfaktor oder Schutzindikator vor einer Erkrankung an Atherosklerose.

Alle Lipide,mit Ausnahme der essentiellen Fettsäuren und der fettlöslichen Vitamine, können im menschlichen Organismus de novo synthetisiert werden.

Die Prostaglandine haben eine antilipolytische Wirkung (BERGSTRÖM, S. und Mitarb., 1968, 11). Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf einer gesteigerten Reveresterung der Fettsäuren oder einer Hemmung der Bildung von 3'5' Adenosinmonophosphat.

3. Intermediärstoffwechsel

Das "Sammelbecken des Stoffwechsels" (metabolic pool) hat zahlreiche Zu- wie auch Abflüsse, die zu regulieren sind. Es stellt sich ein Fließgleichgewicht mit relativ konstanten Konzentrationen der einzelnen Metaboliten ein.

Dabei gibt es einige Reaktionen, die als "Schrittmacher" dienen und wichtige Kontrollstellen des Stoffwechsels sind, z.B. die Phosphokinasereaktion beim Embden-Meyerhof-Abbau, die stark exergonisch ist. Die Regulation der Fließgleichgewichte geschieht auf folgenden Wegen (GREENBERG, D.M., 1961, 62, MONOD, J. und Mitarb., 1963, 112):

- Durch die Michaelis Kinetik
- Durch negative Rückkopplung
- Durch veränderte Enzymspiegel
  (Enzyminduktion durch Hormone)
- Durch begrenzende Metaboliten
- Durch Kompartimentierung

4. Hormonelle Steuerung

4.1 Insulin

Insulin besteht aus einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und der B-Kette mit 30 Aminosäuren. Diese beiden Ketten sind durch 2 Disulfidbrücken miteinander verknüpft (interchenare Disulfidbrücken). Außerdem enthält die A-Kette noch eine weitere Disulfidbrücke (intrachenare Disulfidbrücke). Insulin wird bereits inaktiviert, wenn eine der 3 Disulfidbrücken gesprengt wird (SIEGENTHALER, W., 1973, 143).

Insulin wird von den B-Zellen der Langerhans' schen Inseln des Pankreas produziert und in den Zellgranula gespeichert. Es gelangt in den Extrazellulärraum durch Emiozytose. Gewichtsmäßig machen die Langerhans'schen Inseln etwa 1-2 % der Bauchspeicheldrüse aus, davon sind 60-70 % B-Zellen. Das menschliche Pankreas enthält 150 bis 250 Einheiten Insulin. Diese Insulinspeicher würden für 3 bis 6 Tage den Insulinbedarf decken. Der Tagesbedarf beträgt unter Nulldiätbedingungen 24 Einheiten,bei einer ausgewogenen Kost etwa 40 Einheiten pro Tag (SRIVASTAWA, M.C. und Mitarb., 1975, 146).

Insulin kristallisiert in Gegenwart von Zink und bildet Komplexe. Diesen Effekt macht man sich bei der Herstellung von Depot-Insulinen zur Behandlung der Diabetiker zunutze (DÖRZBACH, E. und MÜLLER, R., 1971, 32).

Die Halbwertszeit des Insulins wurde zwischen 5 und 10 Minuten gemessen (JOHNSTON, D.G. und Mitarb., 1977, 78, GARBER, A.J. und Mitarb., 1976, 54). Die multiexponentielle Abbaurate des Insulins (STERN, M.P. und Mitarb., 1968, 150) wurde durch ein 3-Compartiment-Modell beschrieben (SHERWIN, R.S. und Mitarb., 1974, 142).

Das Molekulargewicht des Humaninsulins ist 5734, das des Rinderinsulins 5834. Trotz der verschiedenen Insuline der einzelnen Tierarten ist die Hormonwirkung nicht speziesspezifisch. Das Proinsulin (Big-Insulin), Molekulargewicht etwa 9000, ist die biosynthetische Vorstufe des Insulins bei der A- und B-Kette durch das Connecting-Peptid (C-Peptid) verbunden werden. Es reagiert immunologisch wie Insulin, ist jedoch biologisch inaktiv (BOCK, H.E., 1972, 19).

Das internationale Standardpräparat besteht aus reinem Insulin, in etwa gleichen Mengen von Rinder- und Schweinepankreata. Die internationale Einheit ist definiert als die Wirkung von 41,67 µg dieses Standardpräparates, welches also 24 Internationale Einheiten pro mg enthält.

Die Insulinsekretion wird durch eine Vielzahl von Effektoren stimuliert. Die tägliche Basalsekretion von etwa 24 Einheiten wird durch den Blutzuckerspiegel und/oder den Glukagonspiegel

hervorgerufen, wobei die Erhöhung des Insulins in negativer Rückkopplung die Glukagonsekretion hemmt (UNGER, R.H. und ORCI, L., 1976, 161). Das natürliche Stimulans dürfte dabei nicht Glukose selbst, sondern ein Zwischenprodukt des Glukoseabbaues sein. Andere biologische Substanzen, die ebenfalls stimulierend auf die Insulinfreisetzung wirken, sind neben Glukagon Somatotropes Hormon, Adreno-Cortico-Tropes Hormon, Glucocorticoide, die Enterohormone Sekretin, Pankreozymin-Cholezystokinin, Aminosäuren wie Arginin, Lysin, Phenylalanin, Leucin, Valin, Threonin, Tryptophan, Isoleucin und Methionin, cyclisches 3', 5' AMP (abhängig von der Adenylcyclase), Fettsäuren, Ketonkörper, Calcium, Magnesium und Kalium-Ionen (über 7 mval/l) und die oralen Antidiabetika der Sulfonylharnstoffklasse (SIEGENTHALER, W., 1973, 143).

Hemmend wirken auf die Insulinabgabe exogen zugeführtes Insulin, wahrscheinlich über die Hemmung der Aktivität des Pentosephosphatzyklus in den Langerhans'schen Inseln (AKTHAR, S. und Mitarb., 1977, 3), ferner Galaktose, Mannoheptulose, 2-Desoxy-D-Glukose, mittel- und kurzkettige Fettsäuren, Kalium-Ionen (unter 3 mval/l) Noradrenalin und Diazoxide, wobei die beiden letzteren die Basalsekretion unbeeinflußt lassen (SIEGENTHALER, W., 1973, 143, BOCK, H.E., 1972, 19).

Die Hauptwirkung des Insulins (s. Tab. 1) beruht in der Beschleunigung des Glukosetransports durch die peripheren Muskel- und Fettzellmembranen, deren Mechanismus nur teilweise geklärt ist (FLATT, J.P. und BALL, E.G., 1965, 50, RODBELL, M., 1964, 129, LEVINE, R. und Mitarb., 1949, 93, STEINER, D.F., 1977, 149).

Der Mechanismus der Insulinwirkung ist nur teilweise geklärt. Insulin wird an die Rezeptoren der Zellmembranen des Zielgewebes gebunden. Nach dem konventionellen Modell ist diese Bindung reversibel. Die Wirkung vom Insulin am Rezeptor ist danach getrennt vom Abbau des Insulins. Als Erfolg der Insulinbindung an den Rezeptor wird ein zweiter Bote (second messenger) generiert, der die biologischen Aktivitäten des Insulins - Permeabilitäts- und Transportbeschleunigung, gebremste Lipolyse, Glykogenspeicherung, Protein-, RNS-, DNS-Synthese - durch Veränderung der Aktivität von Proteinkinasen und Phosphatasen bewirkt. Ein überzeugender Nachweis für einen second messenger des Insulins, wie er im cyclischen AMP für Glukagon nachgewiesen wurde, ist für Insulin bisher nicht geführt worden. Eine neuere Hypothese ermöglicht den Eintritt des Insulins nach Bindung an den Insulinrezeptorkomplex in die Zelle hinein. Innerhalb der Zellen des Zielgewebes erfolgt der Abbau des Insulins.

Insulinbruchstücke könnten die biologischen Aktivitäten in Gang setzen, denn WEITZEL, G. und Mitarb. (1971, 168; 1973, 169) haben nachgewiesen, daß auch Bruchstücke der B-Kette des Insulins insulinähnliche Aktivitäten in Fettzellen haben.

Weitere Insulineffekte sind Vermehrung der Glukoseosydation (CROFFORD, O.B. und RENOLD, A.E., 1965, 28), gesteigerte Glykogensynthese (BISHOP, J.S. und LARNER, J., 1967, 17, DE WULF, H. und Mitarb., 1968, 31), Fettsäuresynthese (WINEGRAD, A.I., 1964, 171), Lipidsynthese (MANCHESTER, K.L., 1963, 101), Proteinsynthese (LUKENS, F.D.W., 1964, 99), Hemmung der Ketogenese durch Antilipolyse und vermindertes Angebot freier Fettsäuren an die Leber (MENAHAN, L.A. und WIELAND, O., 1969, 108).

Insulin selbst kann nach Insulin-Therapie ein Antigen sein, das zur Bildung von Insulinantikörpern führt, wahrscheinlich durch Proteinverunreinigungen im Insulin. Diese Insulin-Antikörper sind an die Globulinfraktion des Plasmas gebunden und für die Insulinresistenz mancher Patienten verantwortlich, deren Plasma hunderte von Einheiten Insulin bindet. Wenn der tägliche Insulinbedarf an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen 200 Einheiten oder mehr beträgt, spricht man von einer Insulinresistenz (PETRIDES, P. und Mitarb., 1971, 120).

Der Insulin-Insulinantikörper-Komplex zirkuliert als inaktive Form im Blut. Dadurch wird die Insulinabgabe verzögert und somit eine Art Depotwirkung erzeugt. Wahrscheinlich spielt die Reinheit der Insulinpräparate für die Antikörperbildung eine wesentliche Rolle (FRANKHAUSER, S., 1969, 52). Doch wurde im Tierexperiment auch eine Antikörperbildung nach Verabreichung arteigener Insuline beobachtet (RENOLD, A.E. und Mitarb., 1964, 124).

Die Insulinallergie mit lokaler und generalisierter Urticaria beruht auf der Bildung zellständiger Antikörper gegen Insulin (MITZKAT, H.J., 1969, 111, FEDERLIN, K. und Mitarb., 1966, 45, FEDERLIN, K., 1967, 44 und 1970, 43, KERP, L. und Mitarb., 1965, 83, KERP, L., 1968, 82). Sie kann sowohl dem "Soforttyp" wie auch dem "verzögerten Typ" zugehören. Akkomodationsstörungen des Auges, Insulinlipome, Lokalinfektionen an den Injektionsstellen und generalisierte Insulinödeme können als Nebenerscheinungen der Insulin-Therapie vorkommen (ROBBERS, H., 1969, 126, MEHNERT, H., 1966, 106).

Tabelle 1: Stoffwechseleffekte des Insulins (nach PETRIDES, P. und Mitarb., 1971, 120)

Stoffwechselweg	Effekt	Mechanismus	Organ
1. Glukosetransport	+	unbekannt	Muskel Fettgewebe
2. Glukoseoxydation	+	vermehrte Glukosebereitstellung in der Zelle	Muskel Fettgewebe
3. Glykogensynthese	+	vermehrte Glukosebereitstellung in der Zelle. Aktivierung der Glykogensynthetase durch Dephosphorylierung des Enzyms	Muskel Leber
4. Fettsäuresynthese	+	Wie 2. Dazu Acetyl-Co-A aus Glukose. Senkung von Acyl-Co-A durch Antilipolyse, Enthemmung der Acetyl-Co-A-Carboxylase?	Fettgewebe Leber
5. Lipidsynthese	+	Wie 4. Dazu Bereitstellung von α-Glycerophosphat aus Glukose	Fettgewebe Leber Muskel
6. Proteinsynthese	+	Ribosomenaktivierung (Translation von Messenger-RNS)	Muskel
7. Aminosäuretransport	+	unbekannt	Muskel

Tabelle 1: Fortsetzung

Stoffwechselweg	Effekt	Mechanismus	Organ
8. Kaliumtransport	+	unbekannt, evtl. in Verbindung mit Glukosetransport	Leber Muskel
9. Lipolyse	-	antagonistisch zu lipolytischen Hormonen. Hemmung von Adenylcyclase?	Fettgewebe Leber
10. Ketogenese	-	Hemmung der Bereitstellung von Fettsäuren durch Antilipolyse (auch über 9.)	Leber
11. Glukoneogenese+ und Glykogenolyse	-	Hemmung der Glukagon-stimulierten Glukosefreisetzung. Hemmung der Adenylcyclase?	Leber
12. Harnstoffbildung	-	Hemmung der Bereitstellung von Aminosäuren durch Antiproteolyse	Leber

+) Die Glukoneogenese aus Pyruvat, Alanin, Laktat und Glycerin wird durch Hemmung der Fruktose-1,6-Diphosphatase und der Glukose-6-Phosphatase, Phosphoenolpyruvatcarboxykinase und Pyruvatcarboxylase vermindert (STEELE, R., 1966, 147, EGGSTEIN, M., 1972, 37).

4.2 Glukagon

Glukagon, das zweite Pankreashormon, wird in den A- oder A_2-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet. Das Molekulargewicht beträgt 3485 Dalton. Aus den Zellen der Magen- und Dünndarmschleimhaut kann eine immunologisch wie Glukagon reagierende Substanz, Enteroglukagon mit einem Molekulargewicht von 9000 Dalton (einige Fraktionen auch mit 12000 und etwa 160 000 Dalton) nachgewiesen werden, die ähnlich dem Proinsulin als Proglukagon (Big-Glucagon) bezeichnet werden. Eine sichere Hormonwirkung dieses Enteroglukagons wurde bisher nicht nachgewiesen. Glukagon steuert zusammen mit Insulin und dem dritten Pankreashormon Somatostatin die Energielieferanten des Körpers aus Kohlenhydrat-und Fettstoffwechsel dorthin, wo sie gebraucht oder gespeichert werden (SUTHERLAND, E.W. und DE DUVE, 1948, 155, SUTHERLAND, E.W. und Mitarb., 1949, 156, KENNY, A.J. und SAY, R.R., 1962, 81, UNGER, R.H. und ORCI, L., 1976, 161).

Die Ähnlichkeit der Aminosäurensequenz zwischen Glukagon und Enteroglukagon führt zu einer Kreuzreaktion mit den meisten Glukagonantiseren, doch wurden neuerdings auch glukagonspezifische und enteroglukagonspezifische Antiseren erzeugt (GESER, C.A. und FELBER, J.P., 1972, 57). Die Totalsynthese des Glukagons gelang WÜNSCH, E.(1967, 172).

Glukagon ist ein geradkettiges Polypeptid aus 29 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 3485 Dalton. Es hat schon in Dosen von 0,1 mg über 24 Stunden kleine, aber sicher nachweisbare metabolische Wirkungen. Wie Insulin gelangt Glukagon normalerweise über die Pfortader direkt in die Leber, wo es zur gesteigerten Glykogenolyse führt (WEINGES, K.F., 1968, 167, SUTHERLAND, E.W., 1950, 154, SUTHERLAND, E.W. und RALL, T.W., 1960, 157) sowie zur vermehrten Glukoneogenese aus C_3-Vorstufen, vor allem Alanin, Pyruvat, Laktat, Arginin (CAHILL, C.F., 1964, 26, ROSS, B.D. und Mitarb., 1967, 131, STRUCK, E. und Mitarb., 1965, 153, PALMER, J.P., 1976, 119).

Das Ergebnis der vermehrten Glykogenolyse und Glukoneogenese ist ein vermehrter Glukoseausstoß aus der Leber mit nachfolgender Hyperglykämie.

Glukagon ist ein "Hormone of energy release" (Hormon des Energiebedarfs) (UNGER, R.H., 1971, 160). Laktat ist der wesentliche Vorläufer der neugebildeten Glukose und etwa 46 % der täglich aus der Leber ausgestoßenen Glukose resultiert aus dem eingeschleusten Laktat (und Pyruvat) aus der anaeroben Glykolyse. Dies gilt für die Zeit vom 3. Fastentag bis über 3 Wochen hinaus. Etwa 10 % der glukoneogenetisch gebildeten Glukose entsteht aus Glycerin und etwa 25 %

aus glukoneogenetischen Aminosäuren, wobei Alanin mit 41-48 % der totalen Aminosäureextraktion durch die Leber den wesentlichen Anteil hat (GARBER, A.J. und Mitarb., 1974, 53, FELIG, P. und Mitarb., 1970, 46, PALMER, J.P. und Mitarb., 1976, 119).

Während der ersten Hungertage steigt die Glukagonkonzentration um 50 % und in etwa entspricht diese Zunahme der maximalen Glukoneogenese mit maximaler Extraktion von Alanin durch die Leber. Die wesentliche Bedeutung des Glukagons im Glukose-Alanin-Zyklus wurde von MÜLLER, W.A., 1971, 114) betont.

Da Glukagon ebenso wie Insulin wichtig in der Kontrolle der Glukose-, Aminosäuren- und freien Fettsäuren-Homöostase ist, bestimmt der Quotient Insulin / Glukagon im wesentlichen dieses Gleichgewicht. Nach 12-stündiger Nahrungskarenz ist der Insulin-Glukagon-Quotient 3, nach 3-tägiger Nahrungskarenz liegt er unter 1 und er steigt bis 70 nach einer peroralen Glukosebelastung. Das Verhältnis zwischen Insulin und Glukagon scheint wichtiger zu sein als die Einzelspiegel beider Hormone. Eine kleine Änderung dieses Verhältnisses hat eine große Wirkung auf die hepatische Glukosebilanz (UNGER, R.H., 1971, 160).

Von besonderer Wichtigkeit ist die Tatsache, daß auch die Glukagonausschüttung während einer Hypoglykämie abhängig ist von einem minimalen basalen Insulinspiegel. AYDIN, I. und Mitarb. (1977, 6) konnten nachweisen, daß bei Diabetikern ein "paradoxer" Glukagonanstieg nach einer oralen Glukosebelastung nachzuweisen war. Sie erklärten diesen Defekt damit, daß der Glukosesensor der A-Zelle insulinabhängig ist. Tritt in diesen Insulinsensor wegen Insulinmangel keine Glukose ein, so kommt es auch nicht zur Blockierung der Glukagonausschüttung.

Beim Normalen hat die Blutglukosekonzentration und die Nahrungsaufnahme einen entscheidenden Einfluß auf die Glukagonfreisetzung aus den A-Zellen des Pankreas. Im Hungerzustand und bei Hypoglykämien kommt es zur vermehrten Glukagonsekretion (WAHREN, J. und Mitarb., 1976, 164, GERICH, J.E. und Mitarb., 1976, 56, REYNOLDS, C. und Mitarb., 1977, 125).

Eine Reihe von Hormonen haben einen stimulierenden Einfluß auf die Glukagonsekretion. Dazu gehören Gastrin, VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid), GIP (gastrin inhibitory polypeptide), Neurotensin, Pankreozymin-Cholezystokinin, erhöhte Katecholamine und Cortisolspiegel (SCHADE, D.S. und EATON, R.P., 1977, 138, UNGER, R.H. und ORCI, L., 1976, 161, WAHREN, J. und Mitarb., 1976, 164, ALBERTI, K.G.M.M. und NATTRASS, M., 1977, 4). Hemmend auf die Glukagonsekretion

wirken Insulin, Somatostatin, eine Hyperlipazidämie, Hyperketonämie und Sekretin.

Die bereits 1953 von FERNER, H. und TONUTTI, E. (49) vermutete Beziehung zwischen Hypophyse und A-Zellen - sie fanden bei hypophysektomierten Tieren eine Degeneration der A-Zellen - hat seit der Entdeckung von Somatostatin, das zunächst in der Hypophyse, später in den D-Zellen des Pankreas nachgewiesen wurde, eine substantielle Grundlage erhalten. Im gleichen Zusammenhang muß man die von HERLANT, M. 1955 (71) nachgewiesene Vermehrung der A-Zellen nach STH-Verabreichung bewerten. Auf der anderen Seite führt die Injektion von Glukagon mit einer gewissen Verzögerung zur Freisetzung von Wachstumshormon und zu einem Anstieg der 17-Hydroxy-Kortikosteroide im Plasma (MITCHELL, M.L. und Mitarb., 1970, 110, GESER, C.A. und Mitarb., 1971, 58), doch sind diese Wirkungen nicht direkt, sondern wahrscheinlich durch Metabolitenverschiebungen vermittelt.

Am isolierten Fettgewebe führt Glukagon in vitro zu einer gesteigerten Lipolyse (STEINBERG, D. und Mitarb., 1959, 148). Aber im Gesamtorganismus führt es, nach einer initialen Vermehrung, zu einer verminderten Freisetzung der freien Fettsäuren (LAURELL, S. und CHRISTENSSON, B., 1948, 89, BIERMAN, E.L. und Mitarb., 1957, 14, AYDIN, A. und SOKAL, J.E., 1963, 7, LIPSET,

M.B. und Mitarb., 1960, 94). Dieser Effekt beruht im Gesamtorganismus auf einer direkten Stimulierung der Insulinausschüttung durch Glukagon (SAMOLS, E. und Mitarb., 1965, 135, DE PLAEN, J. und GALANSINO, G., 1966, 29, SAMOLS, E. und Mitarb., 1965, 134, MARKS, V., 1960, 103, SAMOLS, E. und MARKS, V., 1963, 136).

Als weitere hepatische Wirkungen des Glukagons wurden eine gesteigerte Bildung von Harnstoff und von Ketonkörpern nachgewiesen (MILLER, L.L., 1965, 109, STRUCK, E. und Mitarb., 1966, 152).

4.3 Nebennierenhormone

Die Nebennierenrinde produziert Kortikosteroide mit 21 C-Atomen, die in drei Gruppen eingeteilt werden (HÜBENER, H.J. und STAIB, W.H., 1965, 75):

1. Die Mineralokortikoide (Aldosteron) regulieren hauptsächlich den Natrium- und Kalium-Metabolismus, sowie den Wasserhaushalt.

2. Die Glukokortikoide (Cortisol) beeinflussen - zusammen mit Adrenalin, Insulin und Glukagon - besonders den Kohlenhydratstoffwechsel, indem sie die Glukoneogenese fördern und den Zuckerverbrauch in den Ge-

weben herabsetzen. Sie greifen auch in den Fett- und Eiweißstoffwechsel ein,

- durch Hemmung der Proteinsynthese und Förderung der Aminosäurefreisetzung in der Muskulatur (BETHEIL, J.J. und Mitarb., 1965, 13, MANCHESTER, K.L. und Mitarb., 1959, 102),

- durch Stimulierung der Lipolyse am Fettgewebe ("permissiver Effekt" auf lipolytische Hormone) (FAIN, J.N. und Mitarb., 1965, 42, SHAFRIR, E. und Mitarb., 1960, 141).

3. Die Androkortikoide (Dehydroepiandosteron) bewirken die sekundären Geschlechtsmerkmale. Im Eiweißhaushalt wirken sie anabol.

Das Nebennierenmark stellt Hormone her, die auch als Transmittersubstanzen des postganglionären Sympathikus auftreten.

1. Adrenalin erhöht den Blutdruck, das Schlagvolumen des Herzens, den Blutzucker, den Abbau von Muskelglykogen und regt die Adenohypophyse zur Abgabe von ACTH an.

2. Noradrenalin hat einen größeren Kreislauf und einen geringeren Stoffwechseleffekt als Adrenalin (KARLSON, P., 1970, 80).

III. Orale Antidiabetika

Man kann die oralen Antidiabetika in zwei Gruppen einteilen (BRETSCHNEIDER, H., 1971, 23):

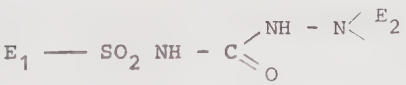
Die kleinere Gruppe, basische Antidiabetika (Biguanide) und
die größere und wichtigere Gruppe, saure Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe).
Die sauren Antidiabetika, über 8000 Präparate sind bekannt, mit niedriger Struktur-Spezifikation, sind gekennzeichnet durch eine saure Sulfonamid-Gruppe

$$E_1 \text{ —— } SO_2 \text{ NH - C}$$

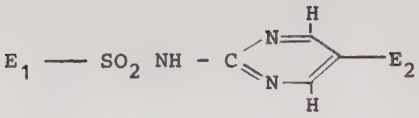
Sulfonylharnstoffe zeigen eine Substitution am C-Atom durch eine Carbonsäure (Tab. 2) oder eine Carboxylsäure (Tab. 3).

A) Acyclisch, Harnstoffe

B) Semicarbazid



C) Heterocyclisch



2 - sulfonylamino - pyrimidin

2 - sulfonylaminothiodiazole

Tabelle 2: Carbonsäure-Substituenten am C-Atom der Sulfonylharnstoffe

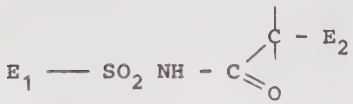


Tabelle 3: Carboxylsäure-Substituent am C-Atom der Sulfonylharnstoffe

Für die blutzuckersenkende Wirksamkeit muß der typische Mittelteil durch die Endgruppen E_1 und E_2 substituiert werden, die miteinander harmonieren sollen. Der günstigste E_1-Substituent ist im klinischen Gebrauch gewöhnlich eine einfache oder doppelte aromatische Gruppe. Der E_2-Rest ist dann vorherrschend eine aliphatische oder cycloaliphatische Gruppe, somit lipophil.

Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe

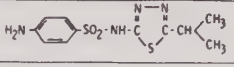
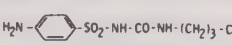
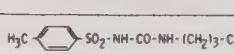
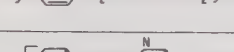
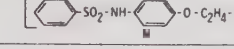
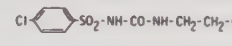
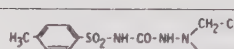
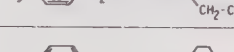
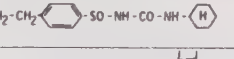
Bei beiden Formen des Altersdiabetes, sowohl denen mit insgesamt erniedrigten Insulinspiegeln als auch denen mit verzögertem, aber verlängertem Insulinspiegelanstieg nach Kohlenhydratbelastung und peripherer Insulinresistenz, reicht der Glukosestimulus allein nicht, eine ausreichende Insulinsekretion hervorzurufen. Hier verstärken die Sulfonylharnstoffe das Ansprechen der B-Zellen auf den Glukoserezeptor, erhöhen sozusagen die Empfindlichkeit des "Glukoserezeptors" der B-Zelle. So kommt es bereits bei niedrigeren Glukosespiegeln zur Ausschüttung von Insulin. Der Mechanismus, auf dem die Sulfonylharnstoffe diesen betazytotropen Effekt erreichen, ist nicht eindeutig geklärt (LOUBATIERES, A. und Mitarb., 1969, 96, KREBS, H.A., 1961, 87). Histologisch findet man nach einer Sulfonylharnstoffverabreichung eine Degranulation und eine Zellkernvergrößerung der B-Zellen

(LEE, J.C. und Mitarb., 1970, 90, BÄNDER, A., 1958, 9, BÄNDER, A. und Mitarb., 1969, 10).

Über 50 % des Insulins ist an beta-Globuline im Plasma gebunden und dadurch nicht aktiv. Durch Sulfonylharnstoffe wird dieses an Plasmaprotein gebundene Insulin aus der Bindung freigesetzt und aktiviert (PFEIFFER, E.F. und Mitarb., 1969, 121).

Alle wesentlichen Sulfonylharnstoffwirkungen setzen die Anwesenheit von Insulin voraus. Im insulinfreien Organismus z.B. juveniler Diabetiker oder nach Pankreatektomie konnte bisher kein überzeugender Nachweis einer Sulfonylharnstoffwirkung geführt werden (PETRIDES, P. und Mitarb., 1971, 120).

In Tabelle 4 (aus MEHNERT, H. und SCHÖFFLING, K., 1974, 107) ist ein Überblick über die wichtigsten Sulfonylharnstoffe mit ihren generic Namen, den Spezifitätennamen, den Strukturformeln und der mittleren Tagesdosis gegeben.

Generic Name Prüfbezeichnung	Spezifitätenname	Strukturformel	mittlere Tagesdosis
IPDT (2254 RP)	——		——
Carbutamid BZ 55	Nadisan Invenol		0,5 - 1,5 g
Tolbutamid D 860	Rastinon Artosin		0,5 - 2,0 g
Glycodiazin BS 717	Redul		0,5 - 2,0 g
Chlorpropamid (P 607, D 810)	Chloronase Diabetoral		0,125 - 0,5 g
Tolazamid (U 17.835)	Norglycin		0,05 - 0,6 g
Glibenclamid (HB 419)	Euglucon 5 Daonil		0,0025 g – 0,015 g
Glibornurid (Ro 6-4563)	Glutril		0,0125 g – 0,075 g
Glisoxepid (BS 4231)	Pro-Diaban		0,002 g – 0,012 g

Tab. 4: Blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe

In der vorliegenden Arbeit wurde als Sulfonylharnstoff RO 6-4563 (Glibornurid, Glutril^{R}) verwendet. In der Tabelle 5 sind einige pharmakokinetischen Parameter nach einer einzelnen oralen Verabreichung der angegebenen therapeutischen Dosis von Glibornurid aufgeführt.

Parameter	Glibornurid
Therapeutische Tagesdosis	1-3 x 25 mg
Prozentuale Absorption nach Verabreichungen in Tabletten	98 %
Zeitpunkt der Gipfelkonzentration im Plasma in Stunden nach oraler Tablettenverabreichung	2 - 4 Std.
Eliminationshalbwertszeit im Plasma; Mittel von 14 Probanden	8,0 Std.
Bindung an Plasmaproteine in Prozent der Gesamtkonzentration im Plasma	95 %
Kumulative Ausscheidung des unveränderten Glibornurids und seiner markierten Metaboliten in Prozent der verabreichten Dosis	
im Urin 1. Tag	27 %
2. Tag	63 %
5. Tag	65 %
im Stuhl 2. Tag	18 %
5. Tag	28 %
insgesamt 5. Tag	93 %

Tab. 5: Mittelwerte einiger pharmakokinetischer Parameter nach einmaliger oraler Verabreichung 1 x 25 mg (BIGLER, F. und Mitarb., 1971, 15)

Nach SÖLING, H.D. und Mitarb. (1971, 144) unterdrückt Glibornurid die Glukoneogenese und Laktataufnahme in der Leber und vermindert signifikant die Abgabe von α-Aminostickstoff und die Harnstoffbildung. Dies könnte bedeuten, daß Glibornurid das Gleichgewicht zwischen Proteinabbau und Proteinsynthese zugunsten des letzteren verschoben hat.
DUBACH, U.C. und Mitarb. (1971, 34) stellten fest, daß nach Glibornurid-Verabreichung eine signifikante Erniedrigung der freien Fettsäuren festzustellen war. Von den verminderten freien Fettsäurespiegeln im Plasma kann auf die Lipolysehemmung, wahrscheinlich insulinvermittelt, von Glibornurid geschlossen werden. Zugleich wurde eine Erniedrigung des B-Hydroxybutyrats auf die Hälfte bis 1/3 der Ausgangswerte gemessen, während eine Veränderung von Acetacetat nicht signifikant nachweisbar war (HASLBECK, M. und Mitarb., 1971, 66, LUNELL, N.O. und Mitarb., 1971, 98). Aus der zeitlichen Beziehung zwischen den Veränderungen der freien Fettsäuren und der nachgeordneten Verminderung von Hydroxybutyrat kann man schließen, daß die verminderte Ketonkörperproduktion in der Leber das Resultat des verminderten Angebots freier Fettsäuren ist (LUNELL, N.O. und Mitarb., 1971, 98).

Für die klinische Behandlung ist von Bedeutung, daß durch alle Sulfonylharnstoffe in seltenen Fällen eine Thrombozytopenie induziert werden kann, die sich in zwei Varianten manifestiert:

1. Eine akute allergische Thrombozytopenie bei Carbutamid (PHEMISTER, J.C., 1957,123) und Tolbutamid (SAUER, H. und LANDBECK, G., 1958, 137).
2. Eine reversible Thrombozytopenie bei Carbutamid (DUNCAN, L.J.P. und Mitarb., 1956, 35, HALLER, H. und STRAUSSENBERG, St.E., 1966, 65, PHEMISTER, J.C., 1957, 123), Tolbutamid (ROSTOMOVA, L.T., 1962, 132, SCHÖFFLING, K. und Mitarb., 1957, 139, STICH, W. und Mitarb., 1957, 151) und Glibenclamid (BERINGER, A. und DEUTSCH, E., 1969, 12, LAMBSDORFF, C., 1969, 88).

Eine Interferenz mit der Absorption und Oxidation von Alkohol wurde nicht festgestellt (DUBACH, U.C. und Mitarb., 1971, 34).

Erst in unphysiologisch hohen Dosen kann Glibornurid den T_3-Spiegel erhöhen (BOTTERMANN, P. und Mitarb., 1971, 21).

IV. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welchen Einfluß die periphere venöse Verabreichung von

1. Glukagon und Insulin und
2. Glukagon und Glibornurid

auf die Spiegel der freien Fettsäuren und der Ketonkörper hat. Besondere Beachtung soll finden, daß einmal Insulin peripher-venös verabreicht wird und somit in allen Geweben des Körpers in gleicher Konzentration vorliegt, während nach Verabreichung von Glibornurid Insulin aus dem Pankreas in die Pfortader sezerniert und somit an den Leberzellen in einer höheren Konzentration vorliegt als in den peripheren Geweben.

(In der gleichen Versuchsanordnung wurde von ROHEN, A., 1977, 130 die Metabolitenveränderung des Kohlenhydratstoffwechsels und von TRUMPP, R.H., 1976, 159 die Veränderung der Insulin- und Somatotropin-Spiegel untersucht.)

V. Methodik

1. Versuchsbedingungen der Probanden

Die Untersuchungen wurden an 18 männlichen und 2 weiblichen Personen im Alter zwischen 17 und 27 Jahren durchgeführt.

Es wurde eine möglichst große Übereinstimmung der Versuchsbedingungen angestrebt. Die Versuche fanden unter strengen "Grundumsatzbedingungen" statt, eine mindestens 10-stündige Schlaf-Ruhezeit, 12-stündige Nahrungskarenz, normale Körpertemperatur, völlige Bewegungskarenz vor und während der Versuche, weitgehende Ausschaltung erregender Störfaktoren sowie warmhalten des Armes, aus dem die Blutproben entnommen wurden.

2. Belastungsdosen

Es wurde am ersten Tag Glukagon NOVO (0,01 mg/kg Körpergewicht) und Insulin NOVO Actrapid (Alt-Insulin) (0,05 E/kg Körpergewicht) verabreicht, am zweiten Tag Glukagon NOVO (0,01 mg/kg Körpergewicht) und Glibornurid 25 mg i.v.

3. Versuchsanordnung und klinisch-chemische Methoden

Bei der Blutentnahme am linken Arm wurde die Kubitalvene mit einer Plastik-Dauerkanüle (Braunüle, Fa. Braun, Melsungen Nr. 1), die

während der gesamten Versuchszeit (von 8 bis 12 Uhr) liegen blieb, punktiert. 15 Minuten wurde gewartet, um die durch Stauung und Erregung hervorgerufenen Veränderungen der zu untersuchenden Metaboliten zu vermeiden, dann wurde 30 ml ungestautes Nüchternblut entnommen.
10 Minuten nach Entnahme des Nüchternblutes wurde am 1. Tag Glukagon 0,01 mg/kg Körpergewicht und Insulin 0,05 E/kg Körpergewicht im rechten Arm i.v. injiziert.

Da dieser experimentelle Teil eine Zusammenarbeit war, wurde jedesmal 30 ml Blut entnommen (nü. 5', 10', 15', 20', 30', 45', 60', 90', 120'); 10 ml zur Bestimmung von freiem Glycerin, Triglyceriden, Insulin und STH (siehe Inaugural-Dissertation von R. TRUMPP, 1976 (159); 10 ml zur Bestimmung von Laktat, Pyruvat, Blutzucker (siehe Inaugural-Dissertation von A. ROHEN, 1977 (130)) und 10 ml zur Bestimmung von Acetacetat, B-Hydroxybutyrat und freien Fettsäuren (vorliegende Arbeit).

Sofort im Anschluß an die Entnahme wurde das Blut für die einzelnen Untersuchungen aufbereitet. Die zur Bestimmung von Acetacetat und B-Hydroxybutyrat (10 ml) entnommenen Blutproben wurden mit eisgekühlter Perchlorsäure (0,8 M) gefällt und bis zur Weiterverarbeitung im Eisbad gekühlt.
Am zweiten Tag wurde die Versuchsanordnung wiederholt; es wurde dann Glukagon 0,01 mg/kg Körpergewicht und Glibornurid 25 mg appliziert.

4. Statistik

Für die statistische Auswertung wurden folgende Formeln benutzt:

$$\bar{x} = \frac{S_x}{N}$$

$$s = \sqrt{\frac{Sx^2 - \bar{x}Sx}{N - 1}}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

$$t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

$$n = N - 1$$

X = Einzelwert

S = Summenzeichen

N = Anzahl der Einzelwerte

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

t = Abweichung

n = Freiheitsgrade

2p = Wahrscheinlichkeit der Studentenverteilung zweiseitiger Tests, gepaarte Beobachtungen

Die Berechnung wurde an einem Computer IBM 1800 mit Fortran IV-Programmen durchgeführt.

5. Liste der Probanden

a) Versuchsreihe mit Glukagon und Insulin

Vers.Nr.	Name	Alter (J)	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1	Ren.Wol.	25	männl.	180	73
3	Kai.Hil.	24	weibl.	161	55
5	Kai.Mar.	25	männl.	176	62
7	Hoe.Ulr.	21	männl.	192	84
10	Bis.Kat.	24	weibl.	160	54
12	Blu.Man.	24	männl.	175	62
14	Ded.Hei.	25	männl.	175	69
16	Böh.And.	24	männl.	182	70
17	Sch.Hel.	27	männl.	174	72
19	Boe.And.	25	männl.	182	73
21	Vit.Tra.	23	männl.	166	77
23	Hac.Ger.	27	männl.	186	78
25	Tru.Wol.	17	männl.	171	59
27	Tru.Ebe.	21	männl.	192	81
29	Non.Man.	25	männl.	183	75
31	Kön.Mic.	27	männl.	181	70
33	Bur.Dan.	25	männl.	180	70
35	Bor.Eck.	25	männl.	180	67
37	Fre.Enn.	24	männl.	187	70
39	Suc.Mst.	25	männl.	180	71

b) Versuchsreihe mit Glukagon und Glibornurid

Vers.Nr.	Name	Alter (J)	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)
2	Ren.Wol.	25	männl.	180	73
4	Kai.Hil.	24	weibl.	161	55
6	Kai.Mar.	25	männl.	176	62
8	Hoe.Ulr.	21	männl.	192	84
9	Beu.Urs.	22	weibl.	174	68
11	Zim.Ulr.	24	männl.	189	85
13	Blu.Man.	24	männl.	175	62
15	Ded.Hei.	25	männl.	175	69
18	Sch.Hel.	27	männl.	174	72
20	Boe.And.	25	männl.	182	73
22	Vit.Tra.	23	männl.	166	77
24	Hac.Ger.	27	männl.	186	78
26	Tru.Wol.	17	männl.	171	59
28	Tru.Ebe.	21	männl.	192	81
30	Non.Man.	25	männl.	183	75
32	Kön.Mic.	27	männl.	181	70
34	Bur.Dan.	25	männl.	180	70
36	Bor.Eck.	25	männl.	180	67
38	Fre.Enn.	24	männl.	187	70
40	Suc.Mst.	25	männl.	180	71

VI. Ergebnisse

1. Freie Fettsäuren, nach Belastung mit Glukagon und Insulin (Tab. 6, Abb. 1).
   Die freien Fettsäuren mit einem Nüchternmittelwert von 1018 ± 337 ± 79 mcM/l ($\bar{x} \pm s \pm s_{\bar{x}}$) zeigen nach 5-minütiger Belastung einen Abfall um -22 ± 173 ± 42 mcM/l, der nach 30 Minuten sein Minimum erreicht hat. Ein Anstieg erfolgt nach 45 Minuten, der nach 90 Minuten den Nüchternwert erreicht und einen 120-Minutenwert hat von 239 ± 223 ± 56 mcM/l über dem Ausgangswert.

2. Freie Fettsäuren, nach Belastung mit Glukagon und Glibornurid (Tab. 7, Abb. 2).
   Die freien Fettsäuren, deren Nüchternmittelwert bei 932 ± 364 ± 86 mcM/l liegt, zeigen nach 5 Minuten einen nicht signifikanten Anstieg und danach einen signifikanten Abfall, der einen Minimumwert erreicht zwischen 30 und 45 Minuten, um dann langsam anzusteigen und einen 120-Minutenwert erreicht von 124 ± 298 ± 72 mcM/l über dem Ausgangswert.

3. Acetacetat, nach Belastung mit Glukagon und Insulin (Tab. 8, Abb. 3).
   Acetacetat, dessen Nüchternmittelwert bei 76 ± 76 ± 19 mcM/l liegt, zeigt einen initialen Anstieg, der nach 10 Minuten steil abfällt, sein Minimum erreicht zwischen 45 und

60 Minuten, um dann wieder anzusteigen.

4. Acetacetat, nach Belastung mit Glukagon und Glibornurid (Tab. 9, Abb. 4).
   Ebenso wie nach Glukagon- und Insulinbelastung macht Acetacetat hier einen initialen Anstieg. Es steigt vom Nüchternmittelwert 53 $\pm$ 55 $\pm$ 14 mcM/l bis zum 10-Minutenwert und macht dann einen steilen Abfall, der nach 90 Minuten sein Minimum erreicht, um dann wieder anzusteigen.

5. ß-Hydroxybutyrat, nach Belastung mit Glukagon und Insulin (Tab. 10, Abb. 5).
   ß-Hydroxybutyrat fällt von einem Nüchternmittelwert von 118 $\pm$ 96 $\pm$ 26 mcM/l nach 30 Minuten auf -99 $\pm$ 90 $\pm$ 24 mcM/l unter den Ausgangswert, um sich bis zum 60-Minutenwert wenig zu ändern und dann einen steilen Anstieg mit einem überschießenden 120-Minutenwert von 241 $\pm$ 165 $\pm$ 46 mcM/l zu erreichen.

6. ß-Hydroxybutyrat, nach Belastung mit Glukagon und Glibornurid (Tab. 11, Abb. 6).
   ß-Hydroxybutyrat mit einem Nüchternmittelwert von 57 $\pm$ 50 $\pm$ 13 mcM/l, das nach 10 Minuten einen geringen nicht signifikanten Anstieg macht, dann abfällt und ein zweigipfeliges Minimum nach 30 und 90 Minuten erreicht, steigt wieder an, bis nach 120 Minuten der Nüchternwert erreicht ist.

7. Die Redoxpotentialdifferenzen von Hydroxybutyrat/Acetacetat nach Belastung mit Glukagon und Insulin (Tab. 12, Abb. 7).
   Die Kurve zeigt einen langsamen Anstieg bis zum 15-Minutenwert, der dann steil zunimmt, bis nach 45 Minuten ein Maximum erreicht wird, und die Kurve wieder zum Ausgangswert zurückpendelt.

8. Die Redoxpotentialdifferenzen von Hydroxybutyrat/Acetacetat nach Belastung mit Glukagon und Glibornurid (Tab. 13, Abb. 7).
   Hier zeigt sich auch ein steiler Anstieg, der aber schon nach 10 Minuten eintritt und ein zweigipfeliges Maximum erreicht bei 30 und 90 Minuten.

VII. Diskussion

Abfallende Werte von freien Fettsäuren nach Insulingabe wurden in der Literatur beschrieben (SOLOFF, L.A. und SCHWARTZ, H., 1963, 145, BALASSE, E. und Mitarb., 1963, 8, DOLE, V.P., 1956, 33, EYMER, K.P. und Mitarb., 1961, 40, SCHOLLMEYER, P., 1965, 140, BOWERS, C.Y. und Mitarb., 1964, 22).

Die Erklärung für diesen Abfall ist:

- Eine verminderte Lipolyse im Sinne einer intrazellulären Wiederveresterung von freien Fettsäuren und Glycerophosphat aus der gesteigerten Glykolyse, die somit zu einer verminderten Abgabe freier Fettsäuren aus den Fettzellen ins Blut führt (BOLINGER, R.E. und Mitarb., 1962, 20, LOSSOW, W.J. und CHAIKOFF, I.L., 1955, 95, HALLER, H. und STRAUSSENBERG, St.E., 1966, 65, GRANITSAS, A.N. und Mitarb., 1964, 61, LUNDBAECK, K., 1963, 97, JEANRENAUD, B., 1963, 77).

- Eine gesteigerte Aufnahme von freien Fettsäuren vornehmlich in die Leber zur Triglyceridsynthese (LUNDBAECK, K., 1963, 97, HIRSCH, P.F. und Mitarb., 1956, 72).

- Eine vermehrte Lipogenese in der Leber (FELTS, J.M. und Mitarb., 1951, 47, LOSSOW, W.J. und CHAIKOFF, I.L., 1955, 95, MASORO,

E.J. und Mitarb., 1949, 104, LYON, I. und Mitarb., 1952, 100, OSBORN, M.J. und Mitarb., 1951, 117).

Insulin wirkt somit antagonistisch zu den lipolytischen Hormonen. Dabei ist es unsicher, ob die intrazelluläre Informationsvermittlung durch eine Hemmung der Adenylcyclase hervorgerufen wird (JUNGAS, R.L. und BALL, E.G., 1963, 79, HEPP, K.D. und Mitarb., 1967, 70, MENAHAN, L.A. und WIELAND, O., 1969, 108).

Im Fettgewebe und in der Leber fördert Insulin den Transport von Glukose durch die Zellmembranen. Neben der vermehrten Bildung von Glykogen kommt es auch zu einer vermehrten Glykolyse und unter aerober Bildung zu einem vermehrten Anfall von Acetyl-Co-A. Damit kann auch eine gesteigerte Fettsäuresynthese eintreten. Die Senkung von Acyl-Co-A durch Antilipolyse und die Enthemmung der Acetyl-Co-A-Carboxylase steigert die Fettsäuresynthese ebenfalls (WINEGRAD, A.I., 1964, 171, ADACHI, K. und Mitarb., 1965, 2, FAIN, J.N. und Mitarb., 1965, 41).

Die Glukagon-Verabreichung führt im Gesamtorganismus zu abfallenden Werten freier Fettsäuren. Dies ist durch den Regulationsmechanismus im Glukose-freie Fettsäuren-Zyklus erklärbar. Zusätzlich entsteht eine verminderte

Freisetzung der freien Fettsäuren durch eine direkte Stimulierung der Insulinausschüttung aus den B-Zellen durch Glukagon (SAMOLS, E. und Mitarb., 1965, 134, SAMOLS, E. und Mitarb., 1965, 135, MARKS, V., 1960, 103, SAMOLS, E. und MARKS, V., 1963, 136, DE PLAEN, J. und GALANSINO, G., 1966, 29).

Die gleichzeitige Gabe von Glukagon und Insulin führt zu einem starken Abfall der freien Fettsäuren mit anschließender überschießender Reaktion nach 120 Minuten, die durch eine nun einsetzende, vermehrte Lipolyse im Fettgewebe bei fehlender Kalorienzufuhr bedingt sein könnte.

Infolge der verminderten Lipolyse mit erniedrigtem Fettsäureangebot an die Leber, ist die Ketogenese hier vermindert, wie durch den Abfall der Acetacetat-und ß-Hydroxybutyrat-Spiegel nach Glukagon-und Insulin-Gabe belegt. Bei Acetacetat erscheint ein initialer Anstieg sowohl bei dem Versuch mit Glukagon und Insulin als auch Glukagon und Glibornurid. Dies könnte darauf hindeuten, daß er infolge einer Adrenalinstimulierung ausgelöst wurde, die mit einer direkten Förderung der Fettmetabolisierung in der Leber einhergeht, wie CREUTZFELD, W. und SÖLING, H.D., 1960, 27 vermutet haben.

Die signifikante Steigerung des Hydroxybutyratspiegels nach 120 Minuten reflektiert den Anstieg der freien Fettsäuren zu diesem Zeitpunkt (LUNELL, N.O. und Mitarb., 1971, 98).

Nach alleiniger Verabreichung von Glibornurid fanden HASLBECK, M. und Mitarb. 1971 (66), LUNELL, N.O. und Mitarb. 1971 (98) eine Erniedrigung von ß-Hydroxybutyrat, während beim Acetacetat keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden konnten. SÖLING, H.D. und Mitarb. 1971 (144) beschrieben, daß Glibornurid eine Glykogenanreicherung in der Leber begünstigt, die sich durch Insulin allein nicht im gleichen Maße ausbildete.

Bei dem zeitlichen Vergleich zeigt sich nach Glukagon- und Glibornurid-Verabreichung eine verzögerte Reaktion gegenüber Glukagon- und Insulin-Verabreichung, wohl bedingt durch die langsamere Stimulierung des Pankreas zur Insulinausschüttung durch Glibornurid als die Bolusverabreichung von Insulin. Dieser betazytotrope Effekt der Sulfonylharnstoffe mit Degranulation der B-Zellen wurde histologisch nachgewiesen (BÄNDER, A., 1958, 9, BÄNDER, A. und Mitarb., 1969, 10, PFEIFFER, E.F. und Mitarb., 1957, 122, BLOODWORTH, J.M.B., 1963, 18). Der Mechanismus mit dem Sulfonylharnstoffe die Stimulierung der ß-Zellen zur Insulinsezernierung erreichen, ist nicht im einzelnen geklärt.

Andere Mechanismen, die zu vermehrten Insulinspiegeln nach Glibornurid-Gaben führen, werden diskutiert:

- Die Freisetzung des aktiven "freien Insulins" aus einem zirkulierenden inaktiven Insulinkomplex (ANTONIADES, H.N. und Mitarb., 1963, 5),
- ein inaktivierender Einfluß auf insulinbindende Antikörper (HASSELBLATT, A. und SCHMIETA, J., 1961, 67).

Der Abbau der Nährstoffe, der eigentliche Energieumsatz, vollzieht sich in der Atmungskette. Die Atmungskettenphosphorylierung ist die ergiebigste Quelle freier chemischer Energie. Hydroxybutyrat und Acetacetat geben das Redoxpotential des Mitochondrialraumes wider (BOWERS, C.Y. und Mitarb., 1964, 22, SCHOLLMEYER, P., 1965, 140). Eine positive Redoxpotentialdifferenz gegenüber dem Ausgangswert bedeutet eine vermehrte Aktivität der Atmungskette durch vermehrte oxydative Phosphorylierung und eine negative Redoxpotentialdifferenz spiegelt eine verminderte Aktivität der Atmungskette wider (LEHNINGER, A. und Mitarb., 1960, 91, KLINGENBERG, M. und v. HÄFEN, H., 1963, 84).

Nach Glukagon- und Insulin-Gaben entsteht sofort eine vermehrte Aktivität der Atmungskettenphosphorylierung, die langsam ansteigt und die nach 15 Minuten erheblich zunimmt, bis sich nach 45 Minuten durch gegenregulatorische Mechanismen die Aktivität wieder normalisiert.

Nach Glukagon und Glibornurid ist bereits nach 10 Minuten eine steile Zunahme der Atmungskettenphosphorylierung zu vermerken. Der erste Gipfel, der nach 30 Minuten erreicht wird, ist signifikant vom Ausgangswert unterschieden, während der zweite Gipfel, bedingt durch die große Streubreite, nicht mehr signifikant vom Ausgangswert zu unterscheiden ist.

Als Nebenwirkung konnten bei nahezu allen Probanden 10 bis 15 Minuten nach Verabreichung der Belastungsdosen Schweißausbrüche, Müdigkeit, Zittrigkeit und Hungergefühl beobachtet werden. Dies könnte einerseits durch die beginnende Hypoglykämie und andererseits durch eine Adrenalinstimulierung entstanden sein.

VIII. Zusammenfassung

Vor und 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach intravenöser Verabreichung von

1. Glukagon und Insulin und
2. Glukagon und Glibornurid (Ro 6-4563)

wurden die Konzentrationen von freien Fettsäuren, Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat im Blut bei 20 stoffwechselgesunden Studenten unter strengen Grundumsatzbedingungen bestimmt (siehe auch die Inaugural-Dissertation von R. TRUMPP, 1976, 159 und A. ROHEN, 1977, 130).

Nach Glukagon- und Insulin-Verabreichung fällt der Spiegel der freien Fettsäuren mit einem Minimum zwischen 20 und 45 Minuten, erreicht den Ausgangswert bei 90 Minuten, um dann in eine überschießende Gegenregulation überzugehen.

Acetacetat zeigt einen initialen Anstieg, nimmt dann steil ab und erreicht einen Tiefpunkt zwischen 45 und 60 Minuten. ß-Hydroxybutyrat, das zum Fettsäurespiegel parallel verläuft, ist vom Zeitpunkt der Belastungsdosisverabreichung bis nach 60 Minuten erniedrigt und zeigt dann eine überschießende Gegenregulation.

Die Redoxpotentialdifferenzen für ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat sind zu allen Meßzeiten positiv, was auf eine verstärkte Aktivität der Atmungskette hindeutet.

Nach Glukagon- und Glibornurid-Verabreichung steigt der Spiegel freier Fettsäuren nach 5 Minuten ein wenig an und nimmt dann steil ab, bis er nach 120 Minuten den Ausgangswert wieder erreicht hat.

Acetacetat, mit initialem Anstieg und einem Tiefpunkt bei 90 Minuten, erreicht den Ausgangswert wieder nach 120 Minuten.

ß-Hydroxybutyrat zeigt einen gestreckt erniedrigten Verlauf ohne markantes Minimum.

Die Redoxpotentialdifferenz für ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat zeigt ein Maximum zwischen 30 und 90 Minuten, das auf ein vermehrtes Energieangebot aus der Atmungskette hindeutet.

IX. Tabellen 6 - 13

LEGENDE ZU DEN TABELLEN

DIE TABELLEN SIND IN ZWEI TEILE GEGLIEDERT. IM ERSTEN SIND DIE MESSWERTE , IM ZWEITEN DIE PAARDIFFERENZEN AUFGELISTET.

TABELLE DER MESSWERTE

IN DER 1. ZEILE IST DER NAME DES GEMESSENEN (KLINISCH CHEMISCHEN) PARAMETERS ANGEGEBEN EINSCHLIESSLICH DER DIMENSION. ES FOLGT DIE BEZEICHNUNG DER VERSUCHSREIHE. IN DEN KLAMMERN STEHEN DIE VERFAHRENSNUMMERN.
IN DER 2. ZEILE STEHT UEBER DER ERSTEN KOLONNE PROBANDEN= ODER VERSUCHSNUMMER. UEBER DEN FOLGENDEN KOLONNEN IST DIE VERSUCHSPHASE, DER KONTROLLZEITPUNKT BEZEICHNET.
DER FOLGENDE BLOCK ENTHAELT IN DER ERSTEN KOLONNE DIE PROBANDEN= ODER VERSUCHSNUMMER.
DIE FOLGENDEN KOLONNEN ENTHALTEN DIE MESSWERTE. FEHLENDE MESSWERTE SIND DURCH LUECKEN ERKENNTLICH.
IN DER ZEILE ANZAHL FINDET SICH UNTER JEDER KOLONNE DIE ZAHL DER MESSWERTE.
IN DER ZEILE MITTELW. SIND DIE MITTELWERTE GELISTET.
IN DER ZEILE STANDAB. SIND DIE STANDARDABWEICHUNGEN (S D) GELISTET.
IN DER ZEILE STABMIWE SIND DIE STANDARDABWEICHUNGEN DER MITTEWERTE (S E M) GELISTET.
IN DER ZEILE VARIANZANALYSE IST DER F=WERT MIT DEN ZWEI FREIHEITSGRADEN AUFGEFUEHRT. DIE IRRTUMSWAHRSCHEILICHKEIT KANN DANN EINER TABELLE DER F=VERTEILUNG ENTNOMMEN WERDEN.
DIESER TEST IST NUR BEI UNABHAENGIGEN STICHPROBEN ANWENDBAR.

TABELLE DER PAARDIFFERENZEN

IN DER LETZTEN ZEILE IST DIE KOLONNE, ZU DER ALLE DIFFERENZEN GEBILDET WERDEN DURCH BZUG GEKENNZEICHNET.
IN ALLEN UEBRIGEN KOLONNEN SIND DIE DIFFERENZEN ZU DIESEM BEZUGSPUNKT GELISTET.
IM UEBRIGEN IST DIESER TABELLENTEIL BIS ZUR ZEILE STABWIWE ENTSPRECHEND DEM OBEN BESCHRIEBENEN AUFGEBAUT.

IN DER ZEILE 2P=WILCX IST DIE IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEIT DES ZWEISEITIGEN WILCOXON TESTS FUER PAARDIFFERENZEN ANGEGEBEN. TRETEN DIE ZAHLEN 0.05 UND 0.1 AUF, SO BEDEUTET DIES, DAS 2P KLEINER / GLEICH DIESEM BETRAG IST. ALLE IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEITEN GROESSER 0.1 SIND IN DIESER ZEILE DURCH 0.9 GEKENNZEICHNET.

IN DER ZEILE 2P=STUDN SIND DIE IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEITEN DES ZWEISEITIGEN STUDENT=TEST (T=TESTS) FUER PAARDIFFERENZEN GELISTET. TRETEN DIE ZAHLEN 0.001, 0.005, 0.01, 0.02, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 ODER 0.6 AUF, SO BEDEUTET DIES, DASS DIE IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEIT KLEINER / GLEICH DIESEM BETRAG IST. ALLE GROESSEREN IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEITEN SIND DURCH 0.8 GEKENNZEICHNET.

FUER BEIDE TESTS GILT DIE NULLHYPOTHESE, DASS DIE GEFUNDENE MITTLERE DIFFERENZ VOM BEZUGSPUNKT ZUFAELLIG IST.
IN DER KOLONNE BZUG WERDEN DIE IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEITEN NICHT INTERPRETIERT.

IN DER ZEILE PROZDIFF IST DIE MITTLERE DIFFERENZ IN PROZENT DES MITTELWERTS (BZUG) ANGEGEBEN.

IN DER LETZTEN ZEILE WIRD DURCH DIE BUCHSTABEN AUF EINE SIGNIFIKANTE DIFFERENZ IN DER ZUGEHOERIGEN KOLONNE HINGEWIESEN. DER ERSTE BUCHSTABE BEZIEHT SICH AUF DEN WILCOXON= DER ZWEITE AUF DEN T=TEST.
DER BUCHSTABE S BEZEICHNET 2P KLEINER / GLEICH 0.05, T BEZEICHNET 0.1 GROESSER / GLEICH 2P GROESSER 0.05 .

(604) FREIE FETTSR. MCM/L (17) GLUCAGON + INSULIN MESSWERTE

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
1	890	762	333		318	302	445	516	1142	1125
3	600	925	685	512	395	407	426	495	805	1235
5	1125	858	717	359	359	212	282	488	1188	
7	955	1045	925	697	773	318	356	545	432	1265
10	1305	1480	885	673	393	344		400		
12	1284	1448	1165	744	568	498	533	1060	1655	1755
14	828	1123	680	384	400	347	384	533	925	1123
16	1052	880	552	423	336	362	535	794	905	1140
17	624	545	468	468	500	422	467	625	780	937
19	1325	1205	844		422		385	505	1095	1382
21	1750		1438	1124	874	750	625	1005	1525	2240
23	1125	1000	752	563	400	375	562	812	1375	1678
25	1580	1580	1080	916	582	666	698	1167	1745	1832
27	1080	914	667	615	417	417	500	750	750	915
29	800	626	533	426	400	400	266	428	732	866
31	667	556	500	500	332	300	315	444	522	611
33	667	578	466	383	300	444	356	556	578	778
35	667	667	522	500	500	278	333	412	522	833
ANZAHL	18	17	18	16	18	17	17	18	17	16
MITTELW.	1018	952	734	580	459	402	439	641	981	1232
STANDAB.	337	328	283	210	155	135	123	237	407	445
STABMIWE	79	80	67	53	37	33	30	56	99	111

VARIANZANALYSE F = 17.04 NUE1 = 9 NUE2 = 162 P =

(604) FREIE FETTSR. MCM/L (17) GLUCAGON + INSULIN DIFFERENZEN ZUM BEZUGSPUNKT (BZUG)

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
1	890	-128	-557		-572	-588	-445	-374	252	235
3	600	325	85	-88	-205	-193	-174	-105	205	635
5	1125	-267	-408	-766	-766	-913	-843	-637	63	
7	955	90	-30	-258	-182	-637	-599	-410	-523	310
10	1305	175	-420	-632	-912	-961		-905		
12	1284	164	-119	-540	-716	-786	-751	-224	371	471
14	828	295	-148	-444	-428	-481	-444	-295	97	295
16	1052	-172	-500	-629	-716	-690	-517	-258	-147	88
17	624	-79	-156	-156	-124	-202	-157	1	156	313
19	1325	-120	-481		-903		-940	-820	-230	57
21	1750		-312	-626	-876	-1000	-1125	-745	-225	490
23	1125	-125	-373	-562	-725	-750	-563	-313	250	553
25	1580		-500	-664	-998	-914	-882	-413	165	252
27	1080	-166	-413	-465	-663	-663	-580	-330	-330	-165
29	800	-174	-267	-374	-400	-400	-534	-372	-68	66
31	667	-111	-167	-167	-335	-367	-352	-223	-145	-56
33	667	-89	-201	-284	-367	-223	-311	-111	-89	111
35	667		-145	-167	-167	-389	-334	-255	-145	166
ANZAHL	18	17	18	16	18	17	17	18	17	16
MITTELW.	1018	-22	-284	-426	-559	-597	-562	-377	-20	239
STANDAB.	337	173	183	216	288	271	272	249	241	223
STABMIWE	79	42	43	54	68	66	66	59	58	56
2P=WILCX	0.0500	0.9000	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.9000	0.0500
2P=STUDN	0.0010	0.8000	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.8000	0.0010
PROZDIFF		-2	-28	-42	-55	-59	-55	-37	-2	23
	BZUG		S S	S S	S S	S S	S S	S S		S S

TABELLE 6

(604) FREIE FETTSR. MCM/L (18) GLUCAGON+GLIBORNURID MESSWERTE

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
2	697	922	950		460	425	332	212	212	626
4	655	772	692	495	322	247	278	352	340	1110
6	680	1170	1170	895	555	432	340	470	710	1122
8	1040	925	1075	962	697	356	394	470	660	1300
9	800		617	912	932	322	392	485	1110	1235
11	1300	1380	1150	925	735	773	660	698	1230	1570
13	1760	1680	1490	925	697	607	470	447	962	1310
15	990	975	790	716	533	495	444	532	645	975
18	1092	1000	1000	827	753	626		400	582	1072
20	826	800	733	533	333	266	266	333	478	1067
22	1750	2060	1875	1812	1565	1062	750		1000	1123
24	1125	813	813	663	463	437	463	688		
26	788	913	838	938	588	437	463	788	713	1000
28	838	813	750	625		525	475	438	712	1184
30	613	623	529	471	412	317	412	506	529	706
32	647	741	647	529	494	471	506	647	706	942
34	494	473	422	368	389	266	242	473	527	578
36	683	578	578	495	526		422	547	789	842
ANZAHL	18	17	18	17	17	17	17	17	17	17
MITTELW.	932	979	896	770	615	474	430	499	700	1045
STANDAB.	364	403	360	334	295	207	131	145	263	256
STABMIWE	85	98	85	81	71	50	32	35	64	62

VARIANZANALYSE F = 10.21 NUE1 = 9 NUE2 = 162 P =

(604) FREIE FETTSR. MCM/L (18) GLUCAGON+GLIBORNURID DIFFERENZEN ZUM BEZUGSPUNKT (BZUG)

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
2	697	225	253		-237	-272	-365	-485	-485	-71
4	655	117	37	-160	-333	-408	-377	-303	-315	455
6	680	490	490	215	-125	-248	-340	-210	30	442
8	1040	-115	35	-78	-343	-684	-646	-570	-380	260
9	800		-183	112	132	-478	-408	-315	310	435
11	1300	80	-150	-375	-565	-527	-640	-602	-70	270
13	1760	-80	-270	-835	-1063	-1153	-1290	-1313	-798	-450
15	990	-15	-200	-274	-457	-495	-546	-458	-345	-15
18	1092	-92	-92	-265	-339	-466		-692	-510	-20
20	826	-26	-93	-293	-493	-560	-560	-493	-348	241
22	1750	310	125	62	-185	-688	-1000		-750	-627
24	1125	-312	-312	-462	-662	-688	-662	-437		
26	788	125	50	150	-200	-351	-325		-75	212
28	838	-25	-88	-213		-313	-363	-400	-126	346
30	613	10	-84	-142	-201	-296	-201	-107	-84	93
32	647	94		-118	-153	-176	-141		59	295
34	494	-21	-72	-126	-105	-228	-252	-21	33	84
36	683	-105	-105	-188	-157		-261	-136	106	159
ANZAHL	18	17	18	17	17	17	17	17	17	17
MITTELW.	932	39	-37	-176	-323	-472	-493	-385	-220	124
STANDAB.	364	184	190	251	271	241	296	324	306	296
STABMITE	86	45	45	61	66	58	72	79	74	72
2P=WILCX	0.0500	0.9000	0.9000	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.1000
2P=STUDN	0.0010	0.4000	0.5000	0.0200	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0100	0.2000
PROZDIFF		4	-4	-19	-35	-51	-53	-41	-24	13
	BZUG			S S	S S	S S	S S	S S	S S	T

TABELLE 7

(608) ACETACETAT MCM/L (17) GLUCAGON + INSULIN MESSWERTE

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
1	45	38	35		31	24	20	3	26	33
3	70	86	84	55	44	27	18	12	30	84
5	28	39	30	23	16	16	11	18	42	
7	42	40	38	45	44	34	32	35	52	87
10	87	63	74	73	45	24	23	44	151	180
12	70	78	81	53	47	34	32	34	51	80
14	36	40	39	42	35	27	18	26	44	58
16	100	103	94	91	65	41	22	15	29	98
17	32	41	40	24	27	24	24	21	103	114
19	183	185	208	141	116	44	43	38	26	30
21	317	342	378	345	338	281	189	169	225	124
23	71	69	66	46	63	38	22	45	126	137
25	44	41	44	35	27	19	20	22	38	104
27	19	20	20	6	19	19	19	18	39	42
33	31	38	25	24	22	21	18	19	27	46
35	34	45	40	30	28	24	27	20	41	28
ANZAHL	16	16	16	15	16	16	16	16	16	15
MITTELW.	76	79	81	69	60	44	34	34	66	83
STANDAB.	76	80	91	83	78	64	42	38	57	45
STABMIWE	19	20	23	22	19	16	10	9	14	11

VARIANZANALYSE F = 1.26 NUE1 = 9 NUE2 = 148 P =

(608) ACETACETAT MCM/L (17) GLUCAGON + INSULIN DIFFERENZEN ZUM BEZUGSPUNKT (BZUG)

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
1	45	-7	-10		-14	-21	-25	-42	-19	-12
3	70	16	14	-16	-27	-43	-53	-58	-41	14
5	28	11	3	-5	-12	-12	-16	-10	14	
7	42	-2	-5	3	2	-9	-10	-6	10	45
10	87	-23	-13	-14	-42	-63	-63	-42	64	93
12	70	8	12	-17	-23	-35	-38	-35	-19	11
14	36	4	2	6	-2	-9	-18	-11	7	22
16	100	4	-6	-8	-35	-59	-78	-85	-71	-2
17	32	9	8	-8	-6	-8	-8	-11	71	82
19	183	1	24	-42	-67	-139	-140	-145	-158	-154
21	317	25	60	28	20	-37	-129	-149	-92	-194
23	71	-2	-5	-25	-8	-33	-49	-26	55	66
25	44	-3		-9	-17	-24	-23	-22	-6	60
27	19	1	1	-13				-1	20	23
33	31	7	-6	-8	-9	-10	-13	-12	-4	15
35	34	11	6	-4	-6	-10	-7	-14	7	-6
ANZAHL	16	16	16	15	16	16	16	16	16	15
MITTELW.	76	4	5	-9	-15	-32	-42	-42	-10	4
STANDAB.	76	11	18	15	20	34	42	48	59	79
STABMITWE	19	3	4	4	5	9	11	12	15	20
2P-WILCX	0.0500	0.1000	0.9000	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.9000	0.9000
2P-STUDN	0.0050	0.2000	0.3000	0.0500	0.0100	0.0050	0.0050	0.0050	0.6000	0.8000
PROZDIFF.		5	7	-12	-20	-42	-56	-55	-13	6
	BZUG	T		S S	S S	S S	S S	S S		

TABELLE 8

(608) ACETACETAT MCM/L (18) GLUCAGON+GLIBORNURID MESSWERTE

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
2	86	91	116		62	41	119	118	34	51
4	34	37	40	25	22	18	19	18	18	11
6	40	31	43	43	28	11	1	15	43	73
8	36	33	41	32		26	22	20	24	97
9	35				28	42	11	11	30	48
11	67	68	91	79	48	14	31	25	35	126
13	63	63	59	83	56	40	22	15	29	98
15	26	19	24	29	38	34	19	20	22	29
18	38	39	39	37	36	27	26	24	20	39
20	51	55	70	61	55	31	17	13	25	64
22	249	271	304	301	286	317	228	126	24	52
24	30	23	28	35	36	27	27	28	23	34
26	11	15	18	19	19	15	15	15	19	17
28	18	13	18	15		14	18	17	18	16
34	37	38	38	36	35	26	25	22	20	42
36	33	27	28	32	24	27	20	18	18	44
ANZAHL	16	15	15	14	14	16	16	16	16	16
MITTELW.	53	55	64	59	55	44	39	31	25	52
STANDAB.	55	64	72	73	68	73	57	36	7	32
STABMIWE	14	16	19	19	18	18	14	9	2	8

VARIANZANALYSE F = 0.76 NUE1 = .9 NUE2 = 144 P =

(608) ACETACETAT MCM/L (18) GLUCAGON+GLIBORNURID DIFFERENZEN ZUM BEZUGSPUNKT (BZUG)

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
2	86	5	31		-24	-45	33	32	-52	-35
4	34	3	6	-9	-12	-16	-15	-16	-16	-23
6	40	-10	2	3	-12	-30	-39	-26	3	32
8	36	-3	5	-4		-11	-14	-16	-12	61
9	35				-7	7	-24	-24	-6	13
11	67	1	24	12	-19	-53	-36	-42	-32	59
13	63		-4	20	-7	-23	-41	-48	-34	35
15	26	-8	-2	3	12	7	-8	-6	-4	3
18	38	1	1	-1	-2	-11	-12	-14	-18	1
20	51	4	19	10	3	-21	-35	-38	-27	13
22	249	22	55	52	37	68	-21	-123	-225	-197
24	30	-7	-2	5	6	-3	-3	-2	-7	4
26	11	3	6	7	7	4	4	4	7	5
28	18	-5		-3		-4		-1	-1	-2
34	37	1	1	-1	-2	-11	-12	-15	-17	5
36	33	-6	-5	-1	-9	-7	-13	-16	-15	11
ANZAHL	16	15	15	14	14	16	16	16	16	16
MITTELW.	53		9	7	-2	-9	-15	-22	-28	-1
STANDAB.	55	8	16	15	15	27	19	33	54	58
STAFMIWE	14	2	4	4	4	7	5	8	14	15
2P=WILCX	0.0500	0.9000	0.1000	0.9000	0.9000	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.9000
2P=STUDN	0.0050	0.8000	0.1000	0.2000	0.8000	0.2000	0.0100	0.0200	0.1000	0.8000
PROZDIFF			17	12	-4	-17	-28	-41	-53	-2
	BZUG		T T			S	S S	S S	S T	

TABELLE 9

(607) HYDROXYBUTYRAT MCM/L (17) GLUCAGON + INSULIN MESSWERTE

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
1	11					1		7	9	2
3	150	154	99	65	43	16				57
7	47	64	74	33	47	11	4		17	
10	132	124	124	94	16	19	17	11	279	417
12	98	142	109	61	42	22	9	44	300	455
16	265	198	137	109	67	31		28	233	369
17	98	118	133	41	37	17	8	13	263	368
19	370	365	352	201	157	25	42	23	9	5
21	118	127	108	83	50	21	29	27	25	286
23	93	76	66	62	55	22	8	34	227	304
25	82	74	59	45	40	23	14	28	256	302
27	11	12	8	4	4	3	2	1	3	4
33	95	78	68	64	57	24	10	35	230	306
35	80	72	57	43	38	22	15	26	245	261
ANZAHL	14	13	13	13	13	14	12	13	13	13
MITTELW.	118	123	107	70	50	18	13	21	161	241
STANDAB.	96	87	82	48	36	8	12	14	124	165
STABMIWE	26	24	23	13	10	2	3	4	34	46

VARIANZANALYSE F = 9.85 NUE1 = 9 NUE2 = 121 P =

07) HYDROXYBUTYRAT MCM/L				(17) GLUCAGON + INSULIN		DIFFERENZEN ZUM BEZUGSPUNKT (BZUG)				
RS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
1	11					-10		-4	-2	-9
3	150	4	-51	-86	-107	-135	-150			-93
7	47	17	27	-14		-35	-43	-46	-29	
10	132	-8	-8	-38	-115	-113	-114	-121	147	285
12	98	44	11	-37	-56	-76	-89	-54	202	357
16	265	-66	-128	-155	-198	-234		-236	-31	104
17	98	20	35	-57	-61	-81	-90	-85	165	271
19	370	-5	-18	-169	-213	-344	-327	-346	-361	-364
21	118	9	-9	-35	-67	-97	-88	-91	-92	169
23	93	-17	-26	-31	-38	-71	-84	-59	134	211
25	82	-8	-24	-37	-43	-59	-69	-54	174	219
27	11	1	-3	-7	-7	-8	-9	-10	-8	-7
33	95	-17	-27	-31	-38	-71	-84	-60	135	211
35	80	-8	-24	-37	-43	-58	-66	-54	165	181
NZAHL	14	13	13	13	13	14	12	13	13	13
TTELW.	118	-3	-19	-56	-76	-99	-101	-94	46	118
TANDAB.	96	25	40	51	66	90	79	95	157	194
TABMIWE	26	7	11	14	18	24	23	26	44	54
P=WILCX	0.0500	0.9000	0.9000	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.9000	0.1000
P=STUDN	0.0010	0.8000	0.2000	0.0050	0.0050	0.0050	0.0050	0.0050	0.4000	0.0500
ROZDIFF		-2	-16	-48	-64	-85	-86	-80	39	100
	BZUG			S S	S S	S S	S S	S S		T S

ABELLE 10

(607) HYDROXYBUTYRAT MCM/L (18) GLUCAGON+GLIBORNURID MESSWERTE

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
2	118	6	146		92	3	170	141	73	
4	15	34	16	8				3	2	14
6	52	44	38	45	9					
8	15	39	38	28		13	3	1	2	83
11	87	74	57	48	34					22
13	161	168	169	150	97	46	6			
15	9	30	5	9	10	2	1			9
18	28	26	22	20	32	5	11	12	2	26
20	97	95	117	83	67	27	11	4	2	133
22	109	130	146	90	61	25	93	102	30	99
24	22	19	19	24	13	13	15	16	15	18
26	106	116	121	98	81	21	15	11	16	25
28	6	7	6	2	10	10	10	9	6	5
34	18	21	17	8	10	8	8	3	4	80
36	19	19	18	13	9	8	8	4	3	81
ANZAHL	15	15	15	14	13	12	12	11	11	12
MITTELW.	57	55	62	45	40	15	29	28	14	49
STANDAB.	50	50	59	44	34	13	51	47	21	43
STABMIWE	13	13	15	12	10	4	15	14	6	12

VARIANZANALYSE F = 1.95 NUE1 = 9 NUE2 = 120 P =

(607) HYDROXYBUTYRAT MCM/L (18) GLUCAGON+GLIBORNURID DIFFERENZEN ZUM BEZUGSPUNKT (BZUG)

VERS.NR.	VOR	5 MIN	10 MIN	15 MIN	20 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
2	118	-111	28		-25	-114	52	23	-45	
4	15	19	1	-8				-12	-13	-1
6	52	-9	-14	-8	-43					
8	15	24	23	13		-2	-12	-14	-14	68
11	87	-13	-30	-39	-53					-65
13	161	7	8	-11	-64	-115	-155			
15	9	21	-4		1	-7	-8			
18	28	-2	-5	-8	5	-22	-16	-16	-25	-2
20	97	-2	20	-15	-31	-71	-87	-94	-96	35
22	109	21	37	-19	-48	-84	-15	-6	-79	-10
24	22	-3	-2	2	-8	-9	-7	-6	-7	-3
26	106	10	15	-8	-25	-85	-90	-95	-89	-81
28	6	1	-1	-4	4	4	3	3		-2
34	18	4	-1	-10	-8	-9	-10	-14	-14	62
36	19		-1	-6	-10	-11	-12	-16	-16	62
ANZAHL	15	15	15	14	13	12	12	11	11	12
MITTELW.	57	-2	5	-8	-23	-44	-30	-23	-36	5
STANDAB.	50	32	17	12	23	46	54	37	35	47
STABMIWE	13	8	4	3	6	13	16	11	11	13
2P=WILCX	0.0500	0.9000	0.9000	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.9000
2P=STUDN	0.0010	0.8000	0.3000	0.0200	0.0050	0.0100	0.1000	0.1000	0.0100	0.8000
PROZDIFF		-4	9	-15	-41	-76	-52	-39	-63	9
	BZUG			S S	S S	S S	S T	S T	S S	

TABELLE 11

Redoxpotentialdifferenzen Hydroxybutyrat / Acetacetat (mV)	Belastung mit Glucagon + Insulin								
Vers.									
10	=3.385	=1.289	2.240	19.230	8.667	9.549	24.803	=2.586	=5.623
12	=3.395	0.619	2.656	6.116	10.524	21.368	1.192	=19.021	=18.606
17	0.716	=1.297	8.087	10.365	19.338	29.898	21.422	2.423	=0.776
19	0.275	2.314	4.632	5.358	16.916	9.584	15.851	23.550	32.003
21	=0.002	3.421	5.853	12.153	21.463	11.543	11.340	15.904	=24.406
23	2.344	3.535	=0.409	5.354	11.219	16.673	7.391	=4.297	=7.036
27	=0.839	5.215	=4.056	13.489	17.480	23.570	30.075	26.961	24.632
33	5.355	1.408	1.516	2.059	13.367	22.097	6.905	=13.605	=10.494
35	5.102	6.747	6.702	7.648	12.718	19.633	7.741	=12.345	=18.401
MITTELWERT	0.685	2.297	3.024	9.024	14.632	18.213	14.080	1.886	=3.190
STANDARDABWEICHUNG	3.167	2.750	3.786	5.261	4.351	6.970	9.603	16.706	19.402
STANDARDABW. DES MIWE.	1.055	0.916	1.262	1.753	1.450	2.323	3.201	5.568	6.467
T	0.649	2.505	2.396	5.181	10.087	7.838	4.398	0.338	=0.493
P	0.300	0.025	0.025	0.0001	0.0001	0.0001	0.002	0.400	0.400

Tab. 12

Redoxpotentialdifferenzen Hydroxybutyrat / Acetacetat (mV)	Belastung mit Glucagon + RO 6-4563/8								
Vers.									
18	1.095	3.261	3.961	=2.830	17.132	6.968	5.077	24.559	1.146
20	1.277	1.691	4.462	5.859	10.316	14.236	25.251	45.843	=1.174
22	=1.228	=1.260	5.063	9.611	22.798	0.838	=8.315	=13.940	=19.689
24	=1.793	0.437	0.636	9.024	5.399	3.554	3.531	1.788	3.855
26	2.198	4.060	7.681	10.246	25.896	29.356	34.477	31.556	24.578
34	=2.186	0.776	11.116	7.412	5.338	5.826	15.748	12.962	=18.551
MITTELWERT	=0.106	1.494	5.486	6.553	14.480	10.130	12.628	17.128	=1.639
STANDARDABWEICHUNG	1.849	1.947	3.566	4.865	8.830	10.436	15.651	21.475	16.354
STANDARDABW. DES MIWE.	0.755	0.795	1.455	1.986	3.605	4.260	6.389	8.767	6.676
T	=0.140	1.879	3.768	3.299	4.016	2.377	1.976	1.953	=0.245
P	0.400	0.100	0.010	0.012	0.010	0.050	0.100	0.100	0.400

Tab. 13

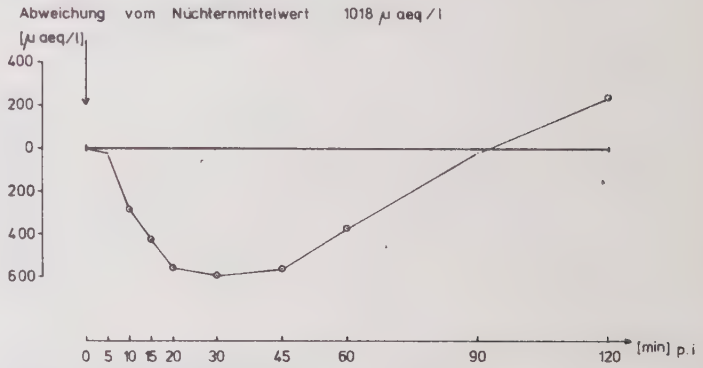
X. Abbildungen 1 - 7

Abb. 1

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg/kg Körpergewicht)

INSULIN (0,05 E/kg Körpergewicht) i.v.

Parameter : FREIE FETTSÄUREN (µ aeq/l), N = 17-18



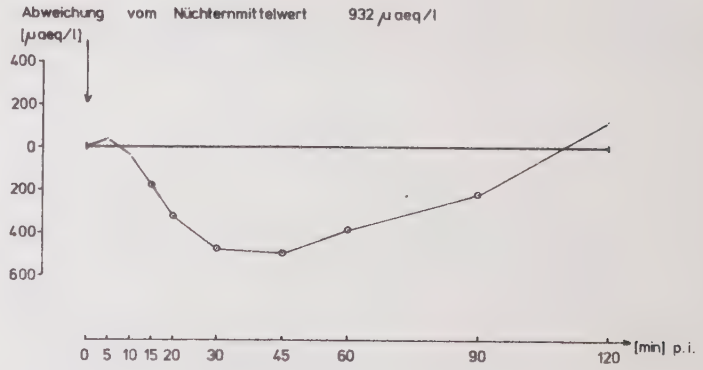
Pfeil : Zeitpunkt der Injektion

● : 2p. ≦ 0,05
◎ : 2p ≦ 0,1
· : 2p > 0,1

Abb. 2

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg/kg Körpergewicht)
RO 6-4563/8 (25 mg) i.v.

Parameter : FREIE FETTSÄUREN (µaeq/l), N = 17-18



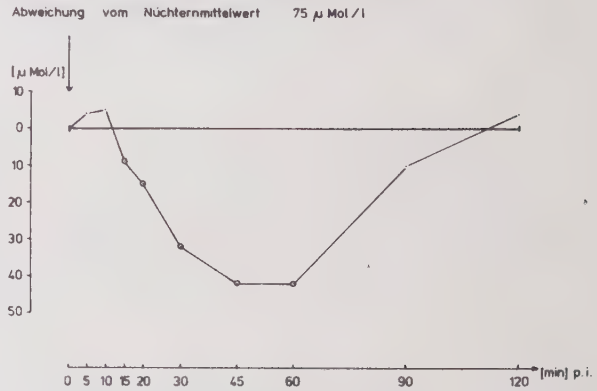
Pfeil : Zeitpunkt der Injektion

● : 2p ≤ 0,05
■ : 2p ≤ 0,1
· : 2p > 0,1

Abb. 3

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg/kg Körpergewicht)
INSULIN (0,05E/kg Körpergewicht) i.v.

Parameter : ACETACETAT (µ Mol/l), N= 14 - 16



Pfeil : Zeitpunkt der Injektion

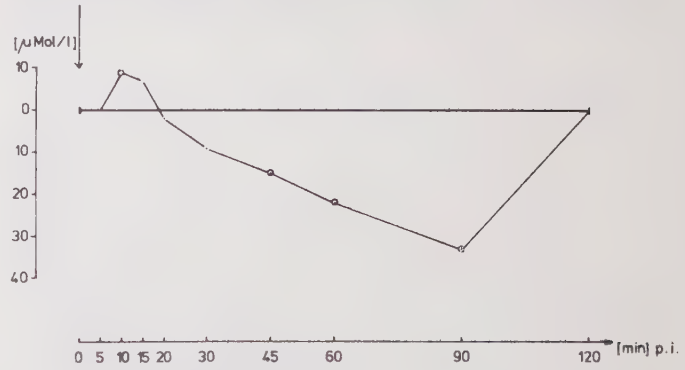
o : 2p ≤ 0,05
o : 2p ≤ 0,1
· 2p > 0,1

Abb. 4

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg/kg Körpergewicht)
RO 6-4563/8 (25 mg) i.v.

Parameter : ACETACETAT (µMol/l), N = 14 - 16

Abweichung vom Nüchternmittelwert 53 µ Mol / l



Pfeil : Zeitpunkt der Injektion

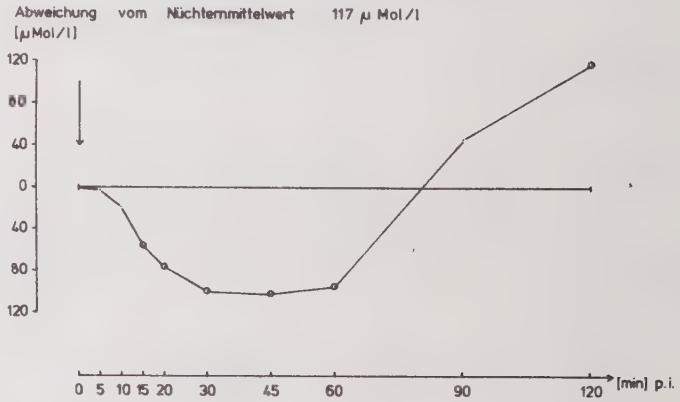
⊛ : 2p ≦ 0,05
⊛ : 2p ≦ 0,1
· : 2p > 0,1

Abb. 5

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg/kg Körpergewicht)

INSULIN (0,05 E/kg Körpergewicht) i.v.

Parameter : HYDROXYBUTYRAT (µMol/l), N = 12–14



Pfeil : Zeitpunkt der Injektion

● : 2p ≤ 0,05
● : 2p ≤ 0,1
· : 2p > 0,1

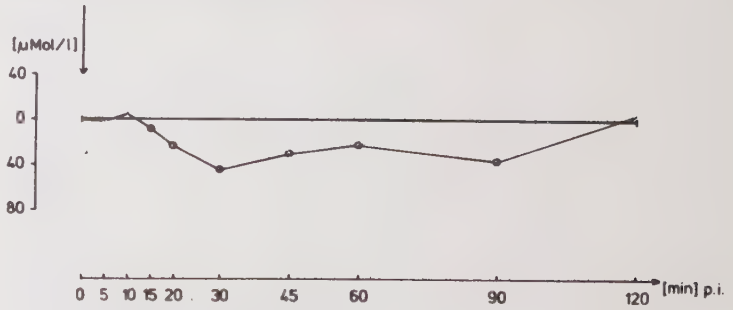
Abb. 6

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg/kg Körpergewicht)

RO 6-4563/8 (25 mg) i.v.

Parameter : HYDROXYBUTYRAT (µMol/l), N= 11-15

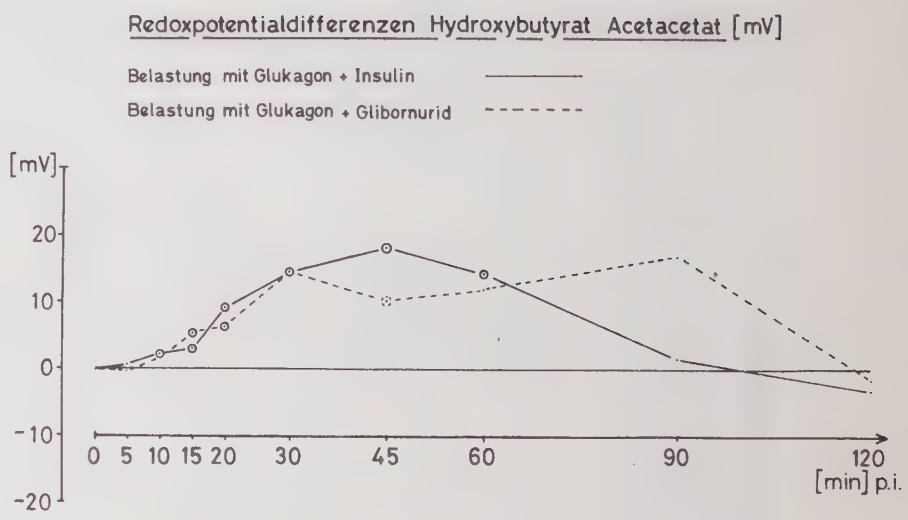
Abweichung vom Nüchternmittelwert 57 µ Mol/l



Pfeil : Zeitpunkt der Injektion

● : 2p ≤ 0,05
⊘ : 2p ≤ 0,1
· : 2p > 0,1

Abb. 7


Redoxpotentialdifferenzen Hydroxybutyrat Acetacetat [mV]
Belastung mit Glukagon + Insulin
Belastung mit Glukagon + Glibornurid
[mV]
20
10
0
-10
-20
0 5 10 15 20 30 45 60 90 120
[min] p.i.

XI. Literaturverzeichnis

1) ACHELIS, J.D., K. HARDEBECK:
Über eine neue blutzuckersenkende Substanz.
Dtsch. Med. Wschr. 80 (1955), 1452

2) ADACHI, K., H. INOUE, H. TANIOKA, Y. TAKEDA:
J. Biochem. Tokyo 58 (1965), 68

3) AKHTHAR, S., E. VERSPOHL, D. HEGNER, H.P.T. AMMON: 6-phosphogluconate / glucose-6-phosphate ratio in rat pankreatic islets during inhibition of insulin release by exogenous insulin.
Diabetes 26 (1977), 857

4) ALBERTI, K.G.M.M., M. NATTRASS, Ed.:
The physiological function of glucagon.
Eur. J. Clin. Invest. 7 (1977), 151

5) ANTONIADES, H.N., J.A. BOUGAS, R. CAMERINI-DAVALOS, H.M. PYLE, S.J. MAZURKIE, O. LOZANO-CASTADENA, A. MARBLE:
Insulin-regulatory mechanisms and diabetes mellitus. Effect of tolbutamide on the insulin-regulatory mechanisms.
New Engl. J. Med. 269 (1963), 386

6) AYDIN, I., P. RASKIN, R.H. UNGER:
The effect of short-term intravenous insulin administration on the glucagon response to a carbohydrate meal in adult onset and juvenile type diabetes.
Diabetologica 13 (1977), 629

7) AYDIN, A., J.E. SOKAL:
Uptake of plasma free fatty acids by the isolated retliver: effect of glucagon.
Am. J. Physiol. 205 (1963), 667

8) BALASSE, E., O. THYS, V. CONRAD:
Action comparée de différentes doses d'insuline sur la glycémie et le taux des acides gras libres du plasma (FFA) chez l'homme normal.
Arch. int. Physiol. 71 (1963), 712

9) BÄNDER, A.:
Histologische Untersuchungen nach Gaben des oralen Antidiabeticums Rastinon.
Medizin und Chemie IV (1958) 119, Chemie GmbH, Weinheim

10) BÄNDER, A., W. PFAFF, G. SCHESMER:
Lichtoptisch-morphologische Untersuchungen an der B-Zelle der Langerhans'schen Insel nach Verabreichung von HB 419.
Arzneim. Forsch. 19 (1969), 1448

11) BERGSTRÖM, S., L.A. CARLSON, J.R. WEEBS:
The Prostaglandins: a family of biological active lipids.
Pharmacological Reviews 20 (1968), 1

12) BERINGER, A., E. DEUTSCH:
Hämatologische Verlaufskontrolle bei mit HB 419 behandelten Diabetikern.
Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabeticum HB 419 (1969)

13) BETHEIL, J.J., M. FEIGELSON, P. FEIGELSON:
The differential effects of glucocorticoid on tissue and plasma amino acid levels.
Biochem. Biophys. Acta 104 (1965), 92

14) BIERMAN, E.L., V.P. DOLE, T.N. ROBERTS:
An abnormality of nonesterfied fatty acid metabolism in diabetes mellitus.
Diabetes 6 (1957), 475

15) BIGLER, F., G. RENTSCH, J. RIEDER, A. DENES:
Metabolism and Pharmacokinetics of Ro 6-4563 Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, Roche 1971

16) BISHOP, J.S., J. LARNER:
Rapid activation-inactivation of liver uridine diphosphate glucose-glycogen transferase and phosphorylase by insulin and glucagon in vivo.
J. biol. Chem. 242 (1967), 1354

17) BISHOP, J.S., J. LARNER:
Rapid activation - inactivation of liver uridine diphosphate glucose - glycogen transferase and phosphorylase by insulin and glucagon in vivo.
J. biol. Chem. 242 (1967), 1354

18) BLOODWORTH jr., J.M.B.:
Morphologic changes associated with sulfonylurea therapy.
Metabolism 12 (1963), 287

19) BOCK, H.E.:
Pathophysiologie Band I
Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

20) BOLINGER, R.E., S.R. SHANE, C.H. KIRKPATRICK:
Secondary rise in plasma free fatty acids following glucose load.
J. clin. Endocr. 22 (1962), 873

21) BOTTERMANN, P., M. RETTIG, K. HORN, K. SCHWARZ:
Oral antidiabetic drugs of the sulfonylurea type and thyroid gland function.
Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, Roche 1971

22) BOWERS, C.Y., J. E. MULDREY, J.G. HAMILTON:
Blood lipid and glucose levels of patients with diabetes mellitus treated with chlorpropamide.
Amer. J. med. Sci. 247 (1964), 676

23) BRETSCHNEIDER, H.:
Oral Antidiabetics.
Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, Roche 1971

24) BÜHLMANN, A.A., E.R. FROESCH:
Pathophysiologie.
Springer Verlag, 1970

25) BÜCHER, Th., M. KLINGENBERG:
Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation.
Angew. Chem. 70 (1958), 552

26) CAHILL, C.F. jr.:
Glucagon action in isolated perfused liver.
Adv. Enzyme Regul. 3 (1964), 145

27) CREUTZFELDT,W., H.D. SÖLING:
Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen.
Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk. 15 (1960), 1

28) CROFFORD, O.B., A.E. RENOLD:
Glucose uptake by incubated rat epididymal adipose tissue.
J. biol. Chem. 240 (1965), 14

29) DE PLAEN, J., G. GALANSINO:
Effects of glucagon and epinephrine in fasted dogs.
Proc. soc. exp. biol. med. 121 (1966), 501

30) DEUTSCH, E., G. GEYER:
Laboratoriumdiagnostik.
B. Hartmann Verlag, Berlin (1975), 857

31) DE WULF, H., H.G. HERS:
The interconversion of liver glucogen synthetase a and b in vitro.
European J. Biochem. 6 (1968), 552

32) DÖRZBACH, E., R. MÜLLER:
Die Insuline: In Handbuch des Diabetes mellitus. Bd. II, Hrsg.:PFEIFFER, E.F.
J.F. Lehmans Verlag, München (1971)

33) DOLE, V.P.:
A relation between non estrerified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest. 35 (1956), 150

34) DUBACH, U.C., A. BÜCKERT, I. FORGÓ:
Effects of some sulfonylureas on glucose, insulin and free fatty acids in the fasting state and after test meals.
Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, Roche (1971)

35) DUNCAN, L.J.P., J.D.N. NABARRO, W.G. OAKLEY, F.W. WOLFF:
A warning note.
Brit. med. J. II (1956), 454

36) EGGSTEIN, M.:
Quantitative und qualitative Veränderung der Blutfette während der Fettresorption.
Medizin und Ernährung Sonderheft:
Fettransport und Fettverwertung nach oraler und intravenöser Fettzufuhr.
Lochham (1963) 12

37) EGGSTEIN, M.:
Kohlenhydratstoffwechsel, S. 73,
in: BOCK, H.E. Ed.: Pathophysiologie.
Thieme, Stuttgart (1972)

38) EGGSTEIN, M., F.H. KREUTZ:
Über Wechselbeziehungen zwischen Blutfetten und Glukosemetaboliten.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67 (1961), 702

39) EGGSTEIN, M., E. KUHLMANN:
Triglyceride und Glycerin, S. 1765,
in: BERGEMEYER, H.U. Ed.:
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim (1970)

40) EYMER, K.P., K. SCHWARZ, K.F. WEINGES:
Das Verhalten der veresterten und nicht veresterten Fettsäuren im Serum unter dem Einfluß von Glukagon und Insulin beim Menschen.
Klin. Wschr. 39 (1961), 631

41) FAIN, J.N., R.O. SCOW, E.J. URGOITI, S.S. CHERNICK:
Endocrinology 77 (1965), 68

42) FAIN, J.N., V.P. KOVÁCEC, R.O. SCOW:
Effect of growth hormone and dexamethasone on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat.
J. biol. Chem. 240 (1965), 3522

43) FEDERLIN, K.:
Die Insulin-Allergie.
Der Diabetiker 20 (1970), 5

44) FEDERLIN, K.:
Immunopathologische Aspekte der Antikörperbildung gegen Insulin (Klinische und experimentelle Untersuchungen).
Habil.-Schrift. Med.-Naturwiss. Hochschule Ulm (1967)

45) FEDERLIN, K., G. HEINEMANN, I. GIGLI, H. DITSCHUNEIT:
Antigenbindung durch zirkulierende Leukozyten bei der verzögerten lokalen Insulinallergie.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 814

46) FELIG, P., T. POZEFSKY, E. MARLISS et al.:
Alanine, keyrole in gluconeogenesis.
Science 167 (1970), 1003

47) FELTS, J.M., I.L. CHAIKOFF, M.J. OSBORN:
Insulin and the fate of lactate in the diabetic liver.
J. biol. Chem. 191 (1951), 683

48) FELTS, P.O., O.B. CROFFORD, C.R. PARK:
Effect of infused ketone bodies on glucose utilization in the dog.
J. Clin. Invest. 43 (1964), 638

49) FERNER, H., E. TONUTTI:
Die Wirkung der Hypophysektomie auf das Zellbild der Inseln bei Ratten und Meerschweinchen.
2. Zellforsch. 38 (1953), 267

50) FLATT, J.P., E.G. BALL:
Pathways of glucose metabolism II
In: A.E. RENOLD and G.F. CAHILL jr.:
Handbook of Physiology section 5, Adipose Tissue, American Physiological Society.
The Williams Wilkins. Baltimore 1965, 273

51) FRANK, E., M. NOTHMANN, A. WAGNER:
Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und den diabetischen Organismus.
Klin. Wschr. 5 (1926), 2100

52) FRANKHAUSER, S.:
Neuere Aspekte der Insulintherapie.
Schweiz. med. Wschr. 99 (1969), 414

53) GARBER, A.J., P.H. MENZEL, G. BODEN, O.E. OWEN:
Hepatic ketogenesis and gluconeogenesis in humans.
J. Clin. Invest. 54 (1974), 981

54) GARBER, A.J., E.P. CRYER, J.V. SANTIAGO, M.W. HAYMOND, A.S. PAGLIARA, D.M. KIPNIS:
The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man.
J. Clin. Invest. 58 (1976), 7

55) GERHOLD, W.M.:
Glucagon and obesity.
N. Engl. J. Med. 287 (1972), 1100

56) GERICH, J.E., M. LANGLOIS, C. NOACCO, M. LORENZI, J.H. KARAM, P.H. FORSHAM:
Comparison of the suppresive effects of elevated plasma glucose and free fatty acid levels on glucagon secretion in normal and insulin-dependent diabetic subjects.
Evidence for selective alpha-cell insensitivity to glucose in diabetes mellitus.
J. Clin. Invest. 58 (1976), 320

57) GESER, C.A., J.P. FELBER:
Glukagon.
Ther. Umschau 29-9 (1972), 560

58) GESER, C.A., J.P. FELBER, E. BRAND, K. SCHULTIS:
Untersuchungen zur glukagoninduzierten Sekretion von Wachstumshormon und Insulin und deren Einfluß auf Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels nach einem Operationsstreß.
Klin. Wschr. 49 (1971), 1175

59) GINSBURG, V.:
Nucleotids and the synthesis of carbohydrates.
Advances in Enzymology 26 (1964), 35

60) GOLDFINE, I.D.:
Does insulin need a second messenger?
Diabetes 26 (1977), 148

61) GRANITSAS, A.N., N.C. MONTOUSIS, C.A. PANAGOPOULOS:
Effect of insulin on blood lipids in non-diabetic individuals.
Nature London 201 (1964), 933

62) GREENBERG, D.M.:
Metabolic pathways.
Academic Press, New York (1961)

63) GREY, N.J., I. KARL, D. KIPNIS:
Physiologic mechanisms in the development of starvation ketosis in man.
Diabetes 24 (1975), 10

64) GUDBJARNASON, S., R. BING:
The redoxpotential of the lactate pyruvate system in blood as an indicator of the functional state of cellular oxydation.
Biochem. Biophys. Acta 60 (1962), 158

65) HALLER, H., St. E. STRAUSSENBERG:
Orale Diabetestherapie.
VEB Thieme, Leipzig (1966)

66) HASLBECK, M., K.D. HEPP, K. BRAUCH, H. MEHNERT:
Sulfonylurea derivatives and lipolysis in man.
Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, Roche (1971)

67) HASSELBLATT, A., J. SCHMIETA:
Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid.
Klin. Wschr. 39 (1961), 910

68) HEPP, K.D.:
Einführung in die Biochemie und Physiologie des Stoffwechsels, S. 41-46, in:
mehnert, H., K. SCHÖFFLING:
Diabetologie in Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart (1974)

69) HEPP, K.D., G. DIETZE, M. WICKLMAYR, H. MEHNERT:
Die Glucoseproduktion der menschlichen Leber beim juvenilen Diabetes.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79 (1973), 1194

70) HEPP, K.D., P.L. POFFENBARGER, J.W. ENSINCK, R.H. WILLIAMS:
Effects of nonsuppressible insulin-like activity and insulin on glucose oxidation and lipolysis in the isolated adipose cell.
Metabolism 16 (1967), 393

71) HERLANT, M.:
Influence des extraits fractionnés d'hypophyse sur le pancréas endocrine.
Ann. Endocr. 16 (1955), 408

72) HIRSCH, P.F., W.J. LOSSOW, I.L. CHAIKOFF:
Effect of glucose on fatty acids and glycerid synthesis in rat mammary gland.
J. biol. Chem. 221 (1956), 509

73) HOHORST, H.J., F.H. KREUTZ, Th. BÜCHER:
Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte.
Biochem. Z. 332 (1959), 18

74) HOLSCHER, H., R. KENDE:
Diabetes, Geschichte, Erforschung, Behandlung
Grünenthal GmbH

75) HÜBENER, H.J., W.H. STAIB:
Biochemie der Nebennierenrindenhormone.
Thieme Verlag, Stuttgart (1965)

76) JANBON, N., J. CHAPTAL, A. VEDEL, J. SCHAAP:
Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol.
Montpellier méd. 85 (1942), 441

77) JEANRENAUD, B.:
Fonctions et régulation hormonale du tissu adipeux.
Helv. med. Acta 30 (1963), 1

78) JOHNSTON, D.G., K.G.M.M. ALBERTI, O.K. FABER, C. BINDER, R. WRIGHT:
Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: Diminished degradation or hypersecretion?
Lancet 1 (1977), 10

79) JUNGAS, R.L., E.G. BALL:
Studies on the metabolism of adipose tissue. XII. The effects of insulin and epinephrine on free fatty acid and glycerol production in the presence and absence of glucose.
Biochemistry 2 (1963), 383

80) KARLSON, P.:
Biochemie.
Thieme Verlag, Stuttgart (1970)

81) KENNY, A.J., R.R. SAY:
Glucagonlike activity extractable from the gastrointestinal tract of man and other animals.
J. Endocr. 25 (1962), 1

82) KERP, L.:
Insulinallergie und Insulinresistenz.
10. Kongreß Dtsch. Ges. All. und Immunforschung Bd. II (1968), 23

83) KERP, L., S.STEINHILBER, F. KIELING, W.CREUTZFELDT: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Insulinallergie und Insulinresistenz.
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 806

84) KLINGENBERG, M., H. von HÄFEN:
Wege des Wasserstoffs in den Mitochondrien.
Biochem. J. 337 (1963), 120

85) KRALL, L.P.:
Ten years experience with biguanides in the treatment of diabetes mellitus. In: K. OBERDISSE, H. DAWEKE, G. MICHAEL: 2. Internat. Biguanid Symp. 1967 in Düsseldorf.
Thieme, Stuttgart (1968), 161

86) KREBS, H.A.:
The physiological role of the ketone bodies.
Biochem. J. 80 (1961), 225

87) KREBS, H.A., L.V. EGGLESTON, A.D'ALESSANDRO:
The effect of succinate and amytal on the reduction of acetoacetate in animal tissue.
Biochem. J. 79 (1961), 537

88) LAMBSDORFF, C.:
Die Blutgerinnung unter HB 419-Medikation.
Tegernsee-Konferenz über das neue Anti-diabeticum HB 419 (1969)

89) LAURELL, S., B. CHRISTENSSON:
Effect of a single dose of some hormones on plasma unesterfied fatty acid.
Acta physiol. scand. 44 (1958), 248

90) LEE, J.C., G.M. GRODSKY, L.L. BENETT, D. SMITH, L. CRAW:
Ultrastructure of ß-cells during the dynamic response to glucose and tolbutamide in vitro.
Diabetologica 6 (1970), 542

91) LEHNINGER, A.L., H.L. SUDDUTH, J.B. WISE:
D-beta-Hydroxybutyrate dehydrogenase of mitochondria.
J. biol. chem. 235 (1960), 2450

92) LEVINE, R.:
Glucagon and the regulation of blood sugar.
N. Engl. J. Med. 294 (1976) 494

93) LEVINE, R., M.S. GOLDSTEIN, S.P. KLEIN, B. HUDDLESTUN:
The action of insulin on the distribution of galactose in eviscerated nephrectomized dogs.
J. biol. Chem. 179 (1949), 985

94) LIPSET, M.B., H.R. ENGEL, D.M. BERGENSTAL:
Effects of glucagon on plasma unesterified fatty acids and in nitrogen metabolism.
J. lab. clin. med. 56 (1960), 342

95) LOSSOW, W.J., I.L. CHAIKOFF:
Carbohydrate sparing of fatty acid oxidation.
Arch. Biochem. 57 (1955), 23

96) LOUBATIERES, A., M.M. MARIANI, G. RIBES, H. DE MALBOSE, R. ALRIC, J. CHAPAL:
Pharmakologische Untersuchungen eines neuen hochwirksamen blutzuckersenkenden Sulfonamids, des Glibenclamid (HB 419).
Arzneim. Forsch. 19 (1969), 1354

97) LUNDBAECK, K.:
Effect of insulin in vitro on some tissues and its clinical significances.
Nord. Med. 69 (1963), 529

98) LUNELL, N.O., B. PERSSON, J. THORELL:
The acute effects of a new sulfonylurea (Ro 6-4563) on blood glucose, insulin, free fatty acids, glycerol and ß-OH-butyric acid in maturity-onset diabetes.
Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, Roche (1971)

99) LUKENS, F.D.W.:
Insulin and protein metabolism.
Diabetes 13 (1964), 451

100) LYON, I., M.S. MASRI, I.L. CHAIKOFF:
Fasting and hepatic lipogenesis from C 14-acetate.
J. biol. Chem. 196 (1952), 25

101) MANCHESTER, K.L.:
Stimulation by insulin of incorporation of 32 P-phosphate and 14 C from acetate into lipid and protein of isolated rat diaphragm.
Biochem. Biophys. Acta 70 (1963), 208

102) MANCHESTER, K.O., P.J. RANDL, F.G. YOUNG:
The effect of growth hormone and of cortisol on the response of isolated rat diaphragm to the stimulating of amino acids into protein.
J. Endocr. 18 (1959), 395

103) MARKS, V.:
Response to glucagon by subjects with hyperinsulinism, from islet cell tumours.
Brit. med. J. 1 (1960), 1539

104) MASORO, E.J., I.L. CHAIKOFF, W.G. DAUBEN:
Lipogenesis from glucose in the normal and liverless animal as studied witz C 14 - labeled glucose.
J. biol. Chem. 179 (1949) 1117

105) MEHNERT, H.:
Blutzuckersenkende Biguanidderivate in der Behandlung des Diabetes mellitus.
4e Congrèss de la Federation Internat. du Diabète, Genève, 10.-14. Juli 1961
Med. et Hyg. 19 (1961), 700

106) MEHNERT, H.:
Insulintherapie des Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 1937

107) MEHNERT, H., K. SCHÖFFLING:
Diabetologie in Klinik und Praxis.
Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

108) MENAHAN, L.A., O. WIELAND:
Interactions of glucagon and insulin on the metabolism of perfused liver grom fasted rats.
Eur. J. Biochem. 9 (1969), 55

109) MILLER, L.L.:
Direct actions of insulin, glucagon and epinephrine on the isolated perfused rat liver.
Federation Proc. 24 (1965), 737

110) MITCHELL, M.L., M.J. BYRNE, Y. SANCHEZ, C.T. SAWIN:
Detection of growth hormone deficiency. The glucagon stimulation test.
New Engl. J. Med. 282 (1970), 539

111) MITZKAT, H.J.:
Insulinallergie und Insulinresistenz.
Dtsch. med. J. 20 (1969), 676

112) MONOD, J., J.P. CHANGEUX, F. JACOB:
Allosterie proteins and cellular control systems.
J. molec. Biol. 6 (1963), 306

113) MÜLLER, P.S., W.H. EVANS:
Responses of plasma glycerol concentrations to epinephrine, norepinephrine, glucose, insulin and prolonged fasting in man.
J. Lab. Clin. Med. 61 (1963), 953

114) MÜLLER, W.A., G.R. FALOONA, R.H. UNGER:
Alanine-glucagon relationships in the control of gluconeogenesis.
Clin. Res. 19 (1971), 480

115) NEPTUNE, E.M. jr., H.C. SUDDUTH, F.J. FASH, J.J. REISH:
Metabolism of beta-hydroxybutyrate and aceto-acetate by excised rat diaphragm and diaphragm homogenate.
Am. J. Physiol. 201 (1961), 235

116) ÖSTMAN, J., L. BACKMAN, D. HALLBERG:
Cell size and the antilipolytic effect of insulin in human subcutaneous adipose tissue.
Diabetologica 11 (1975), 159

117) OSBORN, M.J., I.L. CHAIKOFF, J.M. FELTS:
Insulin and the fate of pyruvate in the diabetic liver.
J. biol. Chem. 193 (1951), 549

118) OWEN, O.E., P. FELIG, A.P. MORGAN, J.A. WAHREN, G.F. CAHILL:
Liver and kidney metabolism during prolonged starvation.
J. Clin. Invest. 48 (1969), 574

119) PALMER, J.P., J.W. BENSON, R.M. WALTER, J.W. ENSINCK:
Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion in diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 58 (1976), 565

120) PETRIDES, P., L. WEISS, G. LÖFFLER, O. WIELAND:
Diabetes mellitus.
Urban & Schwarzenberg, München (1971)

121) PFEIFFER, E.F., K. SCHÖFFLING, H. DITSCHUNEIT:
Der Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetica. Die blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe und Sulfonamide.
In: Handbuch des Diabetes mellitus Bd. I, E.F. PFEIFFER.
J.F. Lehmanns Verlag, München (1969), 637

122) PFEIFFER, E.F., H. STEIGERWALD, W. SANDRITTER, A. BÄNDER, A. MAGER, U. BECKER, K. RETIENE:
Vergleichende Untersuchungen von Morphologie und Hormongehalt des Kälberpankreas nach Sulfonylharnstoffen (D 860).
Dtsch. med. Wschr. 36 (1957), 1568

123) PHEMISTER, J.C.:
Thrombocytopenia and leucopenia following carbutamid.
Brit. med. J. I (1957), 199

124) RENOLD, A.E., J.S. SOELDNER and J. STEINKE:
Immunologic studies with homologous and heterologous pancreatic insulin in the cow.
Ciba Found. Coll. Endocr. 15 (1964), 122

125) REYNOLDS, C., G.D. MOLNAR, D.L. HORWITZ, A.H. RUBENSTEIN, W.F. TAYLOR, N.S. JIANG:
Abnormalities of endogenous glucagon and insulin in unstable diabetes.
Diabetes 26 (1977), 36

126) ROBBERS, H.:
Praktische Diabetologie. Grundlagen, therapeutische Praxis, Betreuung des Diabetikers.

127) ROBBERS, H. unter Mitarbeit von ADAMS, A.E., G. HEROLD, S. MARGHESCU, P. STROHFELDT und K.J. TRAUMANN.
Werk Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing (1969)

128) ROBINSON, D.S.:
The clearing factor lipase activity.
In: Handbook of Physiology, section 5, Adipose tissue. Hrsg.: RENOLD, A.E., G.F. CAHILL, Jr. WAVERLY.
Baltimore (1965)

129) RODBELL, M.:
Metabolism of isolated fat alls.
I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis.
J. biol. Chem. 239 (1964), 375

130) ROHEN, A.:
Glucose-Lactat- und Pyruvat-Verschiebungen im Blut des Menschen nach intravenöser Verabreichung von Glukagon plus Insulin und Glukagon plus Glibornurid.
Inaugural-Dissertation dem Fachbereich Klinische Medizin der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen (1977)

131) ROSS, B.D., R. HEMS, H.A. KREBS:
The rate of gluconeogenesis from various precursors in the perfused ratliver.
Biochem. J. 102 (1967), 942

132) ROSTOMOVA, L.T.:
Die Hämopoese bei Diabetes mellitus im Zusammenhang mit der Sulfonamidbehandlung.
Ter. Arkh. 84 (1962), 66

133) RUIZ, C.L., L.L. SILVA, L. LIBENSON:
Contribution al estudio sobre la composición guimica de la insulina. Estudio de algunos cuerpos sintéticos sulurados con acción hipoglicemiante.
Rev. Soc. argent. Biol. 6 (1930), 134

134) SAMOLS, E., G. MARRI, V. MARKS:
Promotion of insulin secretion by glucagon.
Lancet II (1965), 415

135) SAMOLS, E., J. TYLER, G. MARRI, V. MARKS:
Stimulation of glucagon secretion by oral glucose.
Lancet II (1965), 1257

136) SAMOLS, E., V. MARKS:
Insulin assay in insulinomas.
Brit. med. J. I (1963), 507

137) SAUER, H., G. LANDBECK:
Allergische Thrombozytopenie bei Sulfonylharnstofftherapie des Diabetes mellitus.
Münch. med. Wschr. 100 (1958), 1629

138) SCHADE, D.S., R.P. EATON:
The regulation of plasma ketone body concentration by counter regulatory hormones in man. I. Effects of norepinephrine in diabetic man.
Diabetes 26 (1977), 989

139) SCHÖFFLING, K., E.F. PFEIFFER, H. STEIGERWALD, I. BACHRACH, U. BECKER:
Nebenwirkungen der langfristigen D-860-Behandlung.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 1537

140) SCHOLLMEYER, P.:
Die Bedeutung der Ketonkörper im Myokardstoffwechsel.
Klin. Wschr. 18 (1965, 993

141) SHAFRIR, E., K.E. SUSSMAN, D. STEINBERG:
Role of the pituitary and the adrenal in the mobilization of free fatty acids and lipoproteins.
J. Lipid Res. 1 (1960), 459

142) SHERWIN, R.S., K.J. KRAMER, J.D. TOBIN, T.P. INSEL, J.E. LILJENQUIST, M. BERMAN, R. ANDRES:
A model of the kinetics of insulin in man.
J. Clin. Invest. 53 (1974), 1481

143) SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart (1973)

144) SÖLING, H.D., B. WILLMS, G. JANSON, A. MITRENGA:
On the relationship between blood glucose lowering and antilipolytic action of newer sulfonamide derivatives.
Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, Roche (1971)

145) SOLOFF, L.A., H. SCHWARTZ:
Plasma and red cell free fatty acid responses to glucose loading with a note on the effect of tobacco.
Amer. J. med. Sci. 246 (1963), 200

146) SRIVASTAVA, M.C., N.W. OAKLEY, C.V. TOMPKINS, P.H. SÖNKSEN, V. WYNN:
Insulin metabolism, insulin sensivity and hormonal responses to insulin infusion in patients taking oral contraceptive steroids.
Eur. J. Clin. Invest. 5 (1975), 425

147) STEELE, R.:
Influence of insulin on hepatic metabolism of glucose.
Ergebn. Physiol. 57 (1966), 91

148) STEINBERG, D., E. SHAFRIR, M. VAUGHAN:
Direct effect of glucagon on release of unesterified fatty acids (UFA) from adipose tissue.
Clin. Res. 7 (1959), 220

149) STEINER, D.F.:
Insulin today.
Diabetes 26 (1977), 322

150) STERN, M.P., J.W. FARQUHAR, A. SILVERS, G.M. REAVEN:
Insulin delivery rate into plasma in normal and diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 47 (1968), 1947

151) STICH, W., R. MARX, M. EHRHART:
Hämatologie des Diabetes mellitus und Rastinontherapie.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1975), 1533

152) STRUCK, E., J. ASHMORE, O. WIELAND:
Effects of glucagon and long chain fatty acids on glucose production by isolated perfused rat liver.
Adv. Enzyme Regul. 4, Pergamon Press, New York (1966) 219

153) STRUCK, E., J. ASHMORE, O. WIELAND:
Stimulierung der Gluconeogenese durch langkettige Fettsäuren und Glucagon.
Biochem. J. 343 (1965), 107

154) SUTHERLAND, E.W.:
The effect of the hyperglycemic factor of the pancreas and of epinephrine on glucogenolysis.
Rec. Progr. Horm. Res. 5 (1950), 441

155) SUTHERLAND, E.W., C. DE DUVE:
Origin and distribution of the hyper glycemic-glycogenolytic factor of the pancreas.
J. biol. Chem. 175 (1948), 663

156) SUTHERLAND, E.W., C.F. CORI, R. HAYNES, M.S. OLSEN:
Purification of the HGF from insulin and from gastric mucosa.
J. Biol. Chem. 180 (1949), 825

157) SUTHERLAND, E.W., T.W. RALL:
The relation of adenosine -3', 5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.
Pharmacol. Rev. 12 (1960), 265

158) TAUSK, M.:
Pharmakologie der Hormone.
Thieme Verlag, Stuttgart (1973)

159) TRUMPP, R.H.:
Blutfette, Insulin- und Somatotropinaktivitäten bei Stoffwechselgesunden nach Insulin-Glukagon-und Glibornurid-Glukagon-Applikation. Inaugural-Dissertation dem Fachbereich Klinische Medizin der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen (1976)

160) UNGER, R.H.:
Glucagon physiology and pathophysiology.
The New Engl. J. Med. 285-8 (1971, 443

161) UNGER, R.H., L. ORCI:
Physiology and pathophysiology of glucagon.
Physiol. Rev. 56 (1976), 778

162) VILLAR-PALASI, C., J. LARNER:
Insulin treatment and incrased UDPG-glycogen transglucosylase activity in muscle.
Arch. Biochem. Biophys. 94 (1961), 436

163) VONKENNEL, J., J. KIMMIG:
Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonamiden.
Klin. Wschr. 20 (1941), 2

164) WAHREN, J., P. FELIG, L. HAGENFELDT:
Effect of protein ingestion on splanchnic and leg metabolism in normal man and in patients with diabetes mellitus.
J. Clin. Invest. 57 (1976),987

165) WATANABE, C.K.:
Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases.
I. Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content.
J. biol. Chem. 33 (1918), 253

166) WEBER, G., A. CANTERO:
Glucose-6-phosphatase-activity in normal precancerous and neoplastic tissues.
Cancer Res. 15 (1955), 105

167) WEINGES, K.F.:
Glukagon.
Thieme Verlag, Stuttgart(1968), 35

168) WEITZEL, G., K. EISELE, H. GUGLIEMI, W. STOCK, R. RENNER:
Structure and activity of insulin.
XI. Biologically active synthetic peptides of the insulin sequence B 22-25
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 352 (1971), (1735)

169) WEITZEL, G., K. EISELE, V. SCHULZ, W. STOCK:
Structure and activity of insulin.
XII. Further studies on biologically active synthetic fragments of the B-chain.
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 354 (1973), 321

170) WELGE, G.:
Über den Einfluß von Fetten und Kohlenhydraten der Nahrung auf den Zucker, den Pyruvat- und Laktatspiegel im Blut und den respiratorischen Quotienten bei Stoffwechselgesunden und kompensierten Diabetikern.
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1963

171) WINEGRAD, A.I.:
Insulin and lipid metabolism.
In: Actions of hormones on molecular processes. G. LITWACK and D. KRITCHERSKY.
J. Wiley & Sons, New York (1964), 382

172) WÜNSCH, E.:
Die Totalsynthese des Pankreashormons Glucagon.
Habilitationsschrift, München (1967)

Lebenslauf

Am 19. März 1948 wurde ich, John Oei Oen Kiem, als Sohn des Kaufmannes Oei Kok Tien und seiner Frau Go Swan Nio in Sibolga, Indonesien, geboren.

Am 5. Dezember 1966 legte ich in Medan, wo ich die gesamte Schulzeit verbrachte, die Reifeprüfung ab.

Im Winter 1969 begann ich das Medizinstudium in Tübingen.
Am 9. Juli 1975 habe ich das medizinische Staatsexamen bestanden.
Im November 1976 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Seit Februar 1977 bin ich als Assistent auf der Gynäkologischen und Geburtshilflichen Abteilung der Krankenanstalten des Landkreises Ludwigsburg tätig.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145